

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

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

Publicado por  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 19, número 4, noviembre 2016**



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

### Editores

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

### Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Mariano Madurga, España

### Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

### Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

### Corresponsales

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

### Equipo de Traductores

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

### Webmaster

People Walking

### Editores Asociados

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

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

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

## Índice

*Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y Uso Apropiado de Medicamentos 2016, 19 (4)*

### Investigaciones

Suplementos para la degeneración macular relacionada con la edad <i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> , agosto de 2016	1
La vitamina D para la prevención de caídas en ancianos: Menos es más seguro <i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> , julio 2016	3
Vacuna neumocócica conjugada: no vacunar a los adultos mayores de 65 años de forma rutinaria <i>Revue Prescrire</i> 2016; 388:128-129	5
Mucositis oral asociada a la terapia oncológica <i>Revue Prescrire</i> 2016; 36 (388):116-118	7
Vacunas obligatorias. Comité de Bioética de España. Juan Gervás	9
Profesionales frente al abismo: crece la duda vacunal ¿qué se puede hacer? Nmurcia	11
La pérdida de cabello inducida por fármacos ( <i>Drug-Induced Hair Loss</i> ) <i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> , julio 2016	15
¿El ensayo SPRINT cambia nuestro enfoque sobre los objetivos de tensión arterial? <i>Therapeutics Initiative</i> number 98, abril 2016	17
Eficacia comparada de los inhibidores de la bomba de protones <i>Therapeutics Letter</i> , 99, junio 2016	19
Se cuestionan los fundamentos de la aprobación de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos <i>Therapeutics Letter</i> número 100, septiembre 2016	21
Marihuana medicinal: técnicas para garantizar su uso seguro. Kate O'Rourke	23
Nuevas definiciones médicas o modificaciones a las existentes aumentan el número de pacientes – un mercado lucrativo para los productores de medicamentos <b>Ver en Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Investigaciones</b>	26

### Entrevistas

Los fármacos psiquiátricos nos hacen más daño que bien Daniel Mediavilla	26
---	----

### Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

La FDA requiere advertencias severas para los analgésicos opiáceos y los productos opiáceos contra la tos con receta, así como etiquetas para las benzodiacepinas, sobre los graves riesgos y la posibilidad de muerte del uso combinado de estos medicamentos	27
--	----

### Reacciones Adversas e Interacciones

Bifosfonatos: osteonecrosis del canal auditivo externo <i>Revue Prescrire</i> 2016;36 (389):189	29
Fluoroquinolonas: ¿aneurisma y disección aórtica? <i>Revue Prescrire</i> 2016; 36(389):196	29

### Precauciones

Medicamentos que interfieren en la conducción	30
AINES. Un amplio estudio liga el consumo de antiinflamatorios con fallos cardíacos	31
Analgésicos. La FDA ha reevaluado los posibles riesgos derivados del uso de analgésicos durante el embarazo	31
Betabloqueantes. Medicina para presión arterial aumenta el riesgo de depresión	31

### Prescripción

La OMS publica nuevas directrices terapéuticas para la clamidiasis, la gonorrea y la sífilis Alerta, pregunta incómoda: ¿está fracasando la medicina? <b>Ver en Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Integridad de la Ciencia y las Publicaciones Médicas</b>	32
Lo que el consumidor debe saber sobre la prescripción fuera de etiqueta. Asegúrese de que el medicamento es seguro para usos no aprobados por la FDA	33
La mayoría de los expertos que desarrollan guías de tratamiento para el cáncer tienen vínculos con la industria <b>Ver en Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Conflictos de Interés</b>	35

Ceritinib (Zykadia®) y cáncer de pulmón de células no pequeñas	
<i>Revue Prescrire</i>	35
Codeína. ISP recomienda no administrar codeína a niños menores de 12 años	36
Mizolastina: preferible cetirizina o loratadina	
<i>Revue Prescrire</i>	36
VPH. Argentina. Extienden la vacuna del VPH obligatoria a los varones de 11 años	37
VPH. Chile. Apoderados presentan recurso de protección para suspender vacuna contra el papiloma	37
Los anuncios y la verdad sobre los medicamentos para el cáncer <b>Ver en Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Publicidad y Promoción</b>	38
Argentina. La semana que viene se aprobaría la reforma a la ley de prescripción por nombre genérico	38
<b>Farmacia</b>	
Los farmacéuticos pueden prevenir la polifarmacia haciendo seis preguntas	39
El programa de reconciliación de medicamentos de una aseguradora reduce los reintegros y el costo.	41
Argentina. Los colegios de farmacéuticos le responden a la Academia Nacional de Medicina	41
Chile. Un comunista ha catapultado el interés por los medicamentos baratos en Chile	41
Chile. Farmacias deberán mostrar en pantallas información sobre precios y stock de genéricos	42
En Inglaterra miles de farmacias en riesgo de cierre	43
<b>Distribuidores/administradores de beneficios de farmacia</b>	
EE UU. Aumenta la presión sobre los que manejan los programas de beneficios farmacéuticos	44
La comisión antimonopolio de México investiga al sector farmacéutico <b>Ver en Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Litigación y Multas</b>	46
República Dominicana. Suplidores denuncian Estado les debe 253 millones de pesos	46
<b>Utilización</b>	
Las 3 preguntas que tenés que hacerle a tu médico antes de iniciar un tratamiento	46
La FAO pide concienciar más a los productores sobre resistencia a fármacos	48
La FDA emite la regla definitiva sobre la seguridad y la eficacia de los jabones antibacterianos	48
Los argentinos compran unas 70 millones de cajas de analgésicos al año	48
EE UU. La mitad de los adultos estadounidenses mal utilizan los medicamentos de venta con receta	49
España. Estudio confirma cuál es el "impacto real" de los residuos farmacológicos en los ríos	50
Escándalo en Francia: admiten que 15 mil embarazadas estuvieron expuestas a fármaco peligroso	51
<b>Documentos y Libros Nuevos</b>	51

## Investigaciones

### Suplementos para la degeneración macular relacionada con la edad

(Supplements for age-related macular degeneration)

Worst Pills Best Pills Newsletter, Agosto de 2016

Traducido por Salud y Fármacos

Si usted tiene más de 75 años de edad, hay una buena probabilidad de que alguien que usted conoce haya sido diagnosticado con algún tipo de degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) [1, 2]. Esta enfermedad es la causa principal de pérdida de visión y ceguera en adultos mayores en EE.UU.

En la edición de junio del 2015 analizamos las inyecciones que pueden ayudar a prevenir la pérdida de visión en pacientes con el tipo más dañino de DMRE [3].

Además de fármacos, los médicos frecuentemente recomiendan que los pacientes con DMRE tomen un suplemento dietético con altas dosis de zinc y antioxidantes [4, 5]. Esta recomendación se basa principalmente en dos grandes ensayos clínicos realizados con fondos públicos, los Estudios de Enfermedades Relacionadas con la Edad (AREDS y AREDS2), en los cuales se demostró que esta combinación de suplementos puede retrasar el progreso de la DMRE en pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad [6, 7].

Los suplementos dietéticos que llevan el nombre AREDS o AREDS2 se promueven ampliamente para mejorar la salud general de los ojos [8]. Sin embargo, estas altas dosis de suplementos no son adecuadas para todos los que quieren tener buena visión: solo han demostrado aportar beneficios a personas en etapas específicas de DMRE, y algunos de sus ingredientes se han relacionado con efectos secundarios incluyendo problemas gastrointestinales y cánceres de próstata y pulmón.

Aprenda quiénes pueden beneficiarse - y quien no deben tomar - estas altas dosis de suplementos, y qué ingredientes debe buscar en la etiqueta.

#### Etapas de DMRE

La DMRE es una enfermedad que daña la mácula, la parte de la retina responsable de la visión aguda, detallada, y central que es necesaria para ver en "línea recta", como leer y conducir [9].

La DMRE tiene tres etapas: inicial, intermedia y avanzada. En la etapa inicial, pequeños depósitos amarillos llamados drusas aparecen debajo de la retina [10]. Para el 99 por ciento de los pacientes con DMRE precoz, la enfermedad no progresa durante cinco años, y solo en algunos casos progresa a degeneración macular avanzada, la etapa de la enfermedad que causa la pérdida más grave de visión [11].

Las personas con degeneración macular intermedia tienen drusas grandes o cambios de pigmentación en la retina. Aproximadamente uno de cada cinco de estos pacientes van a progresar a degeneración macular avanzada en un periodo de cinco años [12, 13].

La mayor pérdida de visión ocurre en personas en etapa de DMRE avanzada, o en etapa tardía, cuando la enfermedad causa un daño significativo a la mácula, ya sea a través de ruptura

gradual de las células de la mácula y el tejido de sostén (atrofia geográfica o DMRE "seca") o hay un crecimiento anormal de los vasos sanguíneos (DMRE neovascular o "húmeda") [14].

#### Los ensayos AREDS

Los ensayos AREDS exploraron si ciertos suplementos dietéticos podrían ralentizar la progresión de la DMRE y prevenir la pérdida de visión [15, 16]. El primer ensayo AREDS, un ensayo aleatorizado, grande, controlado con placebo, que concluyó en el 2001, mostró que el uso diario de suplementos que contienen altas dosis de vitamina C, vitamina E y beta caroteno, además de los minerales zinc y cobre, pueden ralentizar la progresión de la enfermedad en pacientes con alto riesgo de desarrollar degeneración macular avanzada [17]. Los sujetos que tomaron estos suplementos y tenían DMRE intermedia o avanzada en al menos un ojo fueron un 25 por ciento menos propensos a experimentar pérdida de la visión que los que tomaron un placebo [18].

Sin embargo, el régimen de suplementos AREDS no ralentizó la enfermedad ni previno la pérdida de visión en pacientes con estadio temprano de DMRE [19, 20]. Los suplementos tampoco protegieron contra el riesgo de cataratas [21].

Al terminar el primer ensayo AREDS, las preocupaciones de seguridad se centraron en los suplementos que se habían utilizado. Lo más destacable fue que otras investigaciones demostraron que el consumo de beta caroteno en la dosis utilizada en el estudio AREDS aumentaba el riesgo de cáncer de pulmón en los fumadores (el ensayo AREDS incluyó a muy pocos fumadores y casos de cáncer, por lo que no se podía evaluar este riesgo) [22, 23]. Además, los sujetos en el estudio AREDS que consumieron suplementos experimentaron más efectos adversos gastrointestinales, urinarios y genitales, que podían haber sido causados por las altas dosis de zinc (80 miligramos [mg]) [24].

El AREDS2, otro gran ensayo aleatorizado, controlado con placebo, que concluyó en el 2012, estudio si la fórmula del suplemento podía ser más segura y efectiva [25]. Para este complejo ensayo, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a varias combinaciones de los siguientes suplementos diarios: vitaminas C y E, beta caroteno, zinc (25 o 80 mg) con cobre, ácidos grasos omega-3 y los antioxidantes luteína y zeaxantina, que se producen de forma natural en la retina y el cristalino y pueden ayudar a absorber la luz dañina [26]. Los fumadores fueron excluidos de los grupos que recibieron el beta caroteno, debido al riesgo de cáncer de pulmón.

El AREDS2 mostró que la eliminación de beta caroteno y la reducción de la dosis de zinc no redujeron el efecto protector del suplemento contra el desarrollo de DMAE avanzada [27].

Mientras que los ácidos grasos omega-3 no aportaron beneficios para la DMRE, la luteína y la zeaxantina fueron más eficaces que

el beta caroteno en la reducción del riesgo de progresar a DMRE avanzada. Los beneficios fueron particularmente significativos para los pacientes con baja luteína y zeaxantina en sus dietas [28, 29].

### Preocupaciones persistentes de seguridad

El ensayo AREDS2 generó nuevos conocimientos para mejorar la fórmula del suplemento, pero sigue habiendo preocupación por su seguridad.

Cabe destacar que los resultados de AREDS2 revelaron que el beta caroteno aumenta el riesgo de cáncer de pulmón, incluso entre los ex fumadores [30, 31]

Los datos de AREDS2 también mostraron que la dosis más baja de zinc (25 mg por día), si bien es igual de eficaz en prevenir la progresión de la DMRE, no tuvo menos efectos adversos gastrointestinales, urinarios y genitales que el zinc en dosis altas [32].

La dosis alta de vitamina E (400 unidades internacionales [UI] diarias) dadas en ambos ensayos AREDS y AREDS2 se asoció a un mayor riesgo de cáncer de próstata al tomarla como suplemento único en un ensayo clínico aleatorizado, de gran tamaño, financiado con fondos públicos [33, 34].

Finalmente, dosis altas de vitaminas y minerales a veces pueden interferir con la absorción de medicamentos y competir con otros nutrientes vitales para el cuerpo, lo que puede causar problemas adicionales [35].

### Que puede hacer usted

Si usted ha sido diagnosticado con degeneración macular intermedia o avanzada, hable con su médico acerca de tomar un suplemento de AREDS o AREDS2 [36].

Otros pacientes deben evitar estos suplementos. No se ha probado que los suplementos ofrezcan beneficios durante las primeras etapas de DMRE, cataratas o cualquier otra enfermedad ocular [37], y contienen altas dosis de vitaminas y minerales que pueden causar efectos secundarios dañinos.

Asegúrese de revisar la etiqueta del producto antes de comprar, ya que no todos los suplementos AREDS contienen las dosis de vitaminas y minerales que realmente fueron examinadas en los ensayos de AREDS: [38, 39]

Los ingredientes que han demostrado ser más eficaces y seguros en los ensayos AREDS y AREDS2 son:

- 500 mg de Vitamina C
- 400 IU de Vitamina E
- 25 r 80 mg zinc
- 2 mg cobre
- 10 mg luteína y 2 mg zeaxantina

Si usted fuma o es ex fumador, evite los suplementos AREDS que contienen beta caroteno, ya que pueden aumentar el riesgo de cáncer de pulmón.

Informe a su médico si usted está tomando un suplemento AREDS o AREDS2, ya que una dosis alta de vitaminas y minerales pueden afectar a otros medicamentos.

### Referencias

1. The Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:564-572.
2. Klein R, Klein R, Linton K. Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99:933-943.
3. Injections for age-related macular degeneration. *Worst Pills, Best Pills News*. June 2015. [http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=971](http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=971). Accessed May 18, 2016.
4. National Eye Institute. The AREDS formulation and age-related macular degeneration. Updated November 2011. <https://nei.nih.gov/DMRE/summary>.
5. Arroyo JG, Trobe J, Schmader KE, Wilterdink JL. Age-related macular degeneration: Treatment and prevention. Topic 6912. Version 53.0. UpToDate. 2016. <http://www.uptodate.com>. Accessed May 18, 2016.
6. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-1436.
7. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-2015. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1684847>. Accessed May 18, 2016.
8. American Academy of Ophthalmology. Top-selling eye vitamins found not to match scientific evidence. December 9, 2014. <http://www.aao.org/newsroom/news-releases/detail/top-selling-eye-vitamins-found-not-to-match-scient>. Accessed May 18, 2016.
9. National Eye Institute (NEI). Age-related macular degeneration (DMRE). <https://nei.nih.gov/health/maculardegen/>. Accessed May 18, 2016.
10. National Eye Institute (NEI). Facts about age-related macular degeneration. Updated September 2015. [https://nei.nih.gov/health/maculardegen/armd\\_facts](https://nei.nih.gov/health/maculardegen/armd_facts). Accessed May 18, 2016.
11. American Academy of Ophthalmology. AAO Retina/Vitreous PPP Panel. Age-related macular degeneration PPP – Updated 2015. January 2015. <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>. Accessed May 18, 2016.
12. National Eye Institute (NEI). Facts about age-related macular degeneration. Updated September 2015. [https://nei.nih.gov/health/maculardegen/armd\\_facts](https://nei.nih.gov/health/maculardegen/armd_facts). Accessed May 18, 2016.
13. American Academy of Ophthalmology. AAO Retina/Vitreous PPP Panel. Age-related macular degeneration PPP – Updated 2015. January 2015. <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015#references>. Accessed May 18, 2016.
14. National Eye Institute (NEI). Facts about age-related macular degeneration. Updated September 2015. [https://nei.nih.gov/health/maculardegen/armd\\_facts](https://nei.nih.gov/health/maculardegen/armd_facts). Accessed May 18, 2016.
15. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-1436.
16. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, Chew EY, Clemons TE, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(2):142-149. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7376.
17. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with

- vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol. 2001;119(10):1417-1436.
18. Ibid.
  19. AAO Retina/Vitreous PPP Panel. Age-related macular degeneration PPP – Updated 2015. January 2015. <http://www.ao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>. Accessed May 18, 2016.
  20. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol. 2001;119(10):1417-1436.
  21. Age-Related Eye Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss. AREDS Report No. 9. Arch Ophthalmol. 2001;119(10):1439-1452.
  22. National Eye Institute. The AREDS formulation and age-related macular degeneration. Updated November 2011. <https://nei.nih.gov/DMRE/summary#9>. Accessed May 18, 2016.
  23. National Cancer Institute. Antioxidants and cancer prevention. January 16, 2014. <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/diet/antioxidants-fact-sheet>. Accessed June 22, 2016.
  24. National Institutes of Health. DailyMed. Levaquin label (updated November 2015). <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=a1f01e8e-97e9-11de-b91d-553856d89593#S1.13>. Accessed February 16, 2016.
  25. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA. 2013;309(19):2005-2015. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1684847>. Accessed May 18, 2016.
  26. National Eye Institute. For the public: What the AREDS means for you. May 2013. <https://nei.nih.gov/areds2/PatientFAQ>. Accessed May 18, 2016.
  27. Ibid.
  28. National Eye Institute. NIH study provides clarity on supplements for protection against blinding eye disease. May 5, 2013. <https://nei.nih.gov/news/pressreleases/050513>. Accessed May 18, 2016.
  29. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA. 2013;309(19):2005-2015. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1684847>. Accessed May 18, 2016.
  30. National Eye Institute. NIH study provides clarity on supplements for protection against blinding eye disease. May 5, 2013. <https://nei.nih.gov/news/pressreleases/050513>. Accessed May 18, 2016.
  31. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA. 2013;309(19):2005-2015. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1684847>. Accessed May 18, 2016.
  32. Ibid.
  33. National Cancer Institute. Selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT): Questions and answers. Updated July 7, 2015. <http://www.cancer.gov/types/prostate/research/select-trial-results-qa>. Accessed May 19, 2016.
  34. Increased prostate cancer risk with vitamin E supplements. Worst Pills Best Pills News. February 2012. [http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=783](http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=783).
  35. National Eye Institute. For the public: what the AREDS means for you. May 2013. <https://nei.nih.gov/areds2/PatientFAQ>. Accessed May 18, 2016.
  36. AAO Retina/Vitreous PPP Panel, Age-related macular degeneration PPP – Updated 2015. January 2015. Accessed May 18, 2016.
  37. American Academy of Ophthalmology. Top-selling eye vitamins found not to match scientific evidence. December 9, 2014. <http://www.ao.org/newsroom/news-releases/detail/top-selling-eye-vitamins-found-not-to-match-scient>. Accessed May 19, 2016.
  38. Ibid.
  39. Yong JJ, Scott IU, Greenberg PB. Ocular nutritional supplements: Are their ingredients and manufacturers' claims evidence-based? Ophthalmology. 2015;122(3):595-599.

### La vitamina D para la prevención de caídas en ancianos: menos es más seguro

*(Vitamin D for preventing falls in the elderly: Less is safer)*

Worst Pills Best Pills Newsletter, julio 2016

Traducido por Salud y Fármacos

Un estudio reciente publicado en Journal of the American Medical Association (JAMA) Internal Medicine demuestra que cuando se administran suplementos de vitamina D a pacientes de edad avanzada con tendencia a caerse, más no es mejor y de hecho puede ser dañino.

La mayoría de gente sabe que la vitamina D desempeña un rol esencial en la salud ósea. Mantiene niveles sanguíneos normales de calcio y fosfato, minerales necesarios para el crecimiento y la fortificación ósea, y ayuda a los huesos a absorber el calcio. Menos conocido es el hecho de que la vitamina D también promueve la salud y fuerza muscular [1]. Las personas con deficiencia de vitamina D a menudo desarrollan debilidad en los músculos de las piernas (en especial los muslos) y brazos [2]. Estos cambios musculares pueden afectar la habilidad para andar y aumentan el riesgo de caídas.

Las caídas son la causa principal de lesiones en adultos de 65

años y mayores [3]. Entre el 30 y 40 por ciento de los adultos mayores que viven independiente en casa se caen por lo menos una vez al año. En entre el 5 y el 10 por ciento de los casos, estas caídas resultan en una fractura, laceración, o lesión de cabeza [4].

En el 2012, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos (Abreviación en Inglés USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force), un grupo voluntario e independiente de expertos nacionales en la prevención y la medicina basada en la evidencia, recomendaron los suplementos de vitamina D para prevenir las caídas en adultos mayores de 65 años que son capaces de vivir en su casa de forma independiente, y por lo tanto están en mayor riesgo de caída (ver cuadro abajo).

Sin embargo, ha habido incertidumbre sobre la dosis de vitamina D que es más segura y eficaz para la prevención de caídas en los adultos mayores. La recomendación del USPSTF se basó principalmente en estudios que examinaron la vitamina D en

dosis diarias que generalmente se consideran estándar. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que la suplementación con dosis muy altas de vitamina D aumenta el riesgo de caída.

#### Factores de riesgo de caídas [5]

La depresión
Historial de caídas previas
Deterioro cognitivo
Edad avanzada
Presión arterial baja al ponerse de pie
Problemas de movilidad
Debilidad muscular
Trastorno de la visión

#### Fuentes de vitamina D

La vitamina D está disponible en varios alimentos. Se encuentra naturalmente en algunos pescados grasos, aceites de hígado de pescado, yemas de huevo e hígados de pollo. Adicionalmente, los productores de comida han enriquecido muchos alimentos con vitamina D, incluyendo la leche, el jugo de naranja, y los cereales del desayuno. Además, la vitamina D se produce de forma natural en la piel durante la exposición a la luz solar.

Para aquellas personas que claramente tienen una ingesta inadecuada de Vitamina D a través de la dieta o una producción inadecuada por falta de exposición solar de la piel, hay varias formas de suplementos de vitamina D disponibles. Las que se utilizan con mayor frecuencia son: colecalciferol, también conocido como vitamina D3, y ergocalciferol o vitamina D2 [6]. Otras formas de vitamina D incluyen el calcitriol (rocaltrol), alfalcidol y calcifediol.

Las Guías de Nutrición oficiales de los EE UU recomiendan que los adultos sanos de hasta 70 años de edad consuman hasta 600 unidades internacionales (UI) de vitamina D diariamente [7].

Para los adultos mayores, la cantidad diaria recomendada aumenta a 800 UI. La ingesta diaria de vitamina D no debe exceder las 4.000 UI.

#### El análisis de la USPSTF

Antes de emitir su recomendación del 2012 sobre la vitamina D para la prevención de caídas en los ancianos, el USPSTF analizó datos agrupados de nueve ensayos clínicos aleatorios (ECA) que evaluaron si la administración de suplementos de vitamina D afecta el riesgo de caídas en los pacientes ancianos que viven en casa de forma independiente [8, 9]. Un total de aproximadamente 5.800 pacientes de 65 años o más se inscribieron en los nueve ensayos; la mayoría de los sujetos eran mujeres. Cinco ensayos seleccionaron a sujetos considerados de alto riesgo debido a caídas recientes o a la deficiencia de vitamina D.

En ocho ensayos, los sujetos de los grupos experimentales tomaron una vitamina diaria por vía oral – frecuentemente vitamina D2 o D3 en dosis que variaron desde 700 a 1.000 UI - por períodos de entre ocho semanas y tres años. (En un ensayo, los sujetos del grupo experimental recibieron una inyección única de 600.000 UI de vitamina D.)

El análisis de USPSTF combinando los resultados de los nueve ensayos reveló que en general la vitamina D disminuye el riesgo

de caerse en un 17 por ciento, en comparación a los sujetos no tratados con vitamina D. La USPSTF calculó que por cada 10 pacientes tratados se evitó la caída de un paciente. Los pacientes verdaderamente deficientes en vitamina D parecieron ser los más beneficiados.

El USPSTF destacó un ECA adicional publicado en el 2010, después de haber finalizado el análisis conjunto. El ensayo incluyó a 2,256 mujeres de 70 años o mayores, residentes en Australia, que fueron asignadas al azar para recibir durante un periodo de tres a cinco años, anualmente en otoño o invierno, una dosis única oral de 500.000 UI de vitamina D o un placebo [10]. Los investigadores encontraron que los sujetos en el grupo de vitamina D tenían una probabilidad un 15 por ciento superior de experimentar una caída y eran un 26 por ciento más propensos a sufrir una fractura, en comparación con aquellos del grupo placebo. La USPSTF señaló que este ensayo era un caso atípico, pues al escribir el informe no había ningún otro estudio que mostrase un aumento del riesgo de caídas después de la administración de suplementos de vitamina D [11].

Sin embargo, el ECA más reciente, publicado en JAMA Internal Medicine en febrero, provee más evidencia apoyando la conclusión de que una dosis alta de vitamina D aumenta el riesgo de caídas.

#### El ensayo más reciente [12]

Investigadores suizos inscribieron a 200 hombres y mujeres de 70 años o mayores que vivían solos en casa y durante el año anterior se habían caído sin sufrir lesiones graves. Al inicio del ensayo más de la mitad de los sujetos tenían niveles bajos de vitamina D en la sangre. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de tres tratamientos mensuales durante un año:

- 24.000 UI de vitamina D3 por vía oral (igual a 800 UI al día; grupo de dosis baja)
- 60.000 UI de vitamina D3 por vía oral (igual a 2.000 UI al día; grupo de dosis alta 1)
- 24.000 UI de vitamina D3 oral (igual a 800 UI al día) más 300 microgramos de calcifediol, un metabolito de la vitamina D (grupo de dosis alta 2)

Los investigadores evaluaron los cambios que los sujetos experimentaron en la función de su pierna usando pruebas estandarizadas para medir la velocidad al caminar, el equilibrio y la capacidad de levantarse repetidamente de una silla. También midieron los cambios en los niveles de vitamina D en la sangre y el número de caídas.

Como se esperaba, los niveles de vitamina D en la sangre aumentaron significativamente más en los dos grupos tratados con dosis altas que en el tratado con dosis bajas. Sin embargo, a los seis y 12 meses de tratamiento, no hubo diferencia significativa en los resultados de las pruebas relacionadas con la función de la pierna. Lo más sorprendente fue que dos tercios de los sujetos de ambos grupos tratados con dosis altas experimentaron caídas en comparación con sólo la mitad (48 por ciento) de los sujetos que recibieron dosis bajas. Cabe destacar que los sujetos que alcanzaron los niveles más altos de vitamina D al final del estudio eran los más propensos a caerse.

Un editorial de JAMA Internal Medicine sobre el estudio

sabidamente concluyo que "sería prudente seguir la recomendación ... de que personas de 70 años o mayores tengan una ingesta total diaria de 800 UI de vitamina D sin medir rutinariamente los niveles [de vitamina D en la sangre]" [13].

### Que puede hacer usted

La mayoría de gente puede lograr un nivel suficiente de vitamina D para su buena salud llevando una dieta balanceada, con una variedad de alimentos saludables, y exponiéndose algo de tiempo al sol. Si usted tiene 70 años o menos, trate de consumir 600 UI de vitamina D al día (ver el cuadro a continuación, para las cantidades de vitamina D en los alimentos seleccionados). Si es de mayor edad, consuma 800 UI al día.

Para evitar un aumento peligroso en el riesgo de caídas y lesiones relacionadas con caídas, no consuma suplementos de vitamina D en dosis superiores a 800 UI al día.

### Fuentes seleccionadas de vitamina D [14]

Alimento	vitamina D por porción (UI *)
½ cucharada de aceite de hígado de bacalao	680
Pez espada, cocinado, 3 onzas	570
Salmón (rojo), 3 onzas	450
Pescados de atún, enlatado en agua, escurrido, 3 onzas	150
Jugo de naranja fortificado con vitamina D, 1 taza (revisar las etiquetas de productos, la cantidad de vitamina D añadida varía)	140
Leche (sin grasa, baja en grasa o entera), fortificada con vitamina-D, 1 taza	120
Margarina fortificada, 1 cucharada	60
Sardinias, envasadas en aceite, escurridas, 2 sardinias	50
Huevo, 1 grande	40

\* UI = unidades internacionales

### Referencias

1. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. Rev Endocr Metab Disord. 2012;13(1):71-77.
2. Ibid.
3. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Prevention of falls in community-dwelling older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2012;157(3):197-204.
4. Ibid.
5. Michael YL, Lin JS, Whitlock EP, et al. Interventions to Prevent Falls in Older Adults: An Updated Systematic Review. Evidence Synthesis No. 80. AHRQ Publication No. 11-05150-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; December 2010.
6. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. UpToDate. Last updated January 15, 2016.
7. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
8. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Prevention of falls in community-dwelling older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2012;157(3):197-204.
9. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, et al. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2010;153(12):815-825.
10. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial. JAMA. 2010;303(18):1815-1822.
11. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Prevention of falls in community-dwelling older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2012;157(3):197-204.
12. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: A randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2016;176(2):175-183.
13. Cummings SR, Kiel DP, Black DM. Vitamin D supplementation and increased risk of falling: A cautionary tale of vitamin supplements retold. JAMA Intern Med 2016;176(2):171-172.
14. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Vitamin D: Fact sheet for health professionals. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed April 19, 2016.

### Vacuna neumocócica conjugada: no vacunar a los adultos mayores de 65 años de forma rutinaria

Revue Prescrire 2016; 388:128-129

Traducido por Salud y Fármacos

Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado controlado con placebo de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente en aproximadamente 84.500 adultos mayores de 65 años sin factores de riesgo específicos. Una media de cuatro años después de la vacunación, no se detectó una reducción de la mortalidad o de la incidencia general de neumonía adquirida en la comunidad. Fue necesario vacunar unos 1.000 individuos para prevenir un caso de neumonía por los neumococos cubiertos por la vacuna durante el periodo de seguimiento de 4 años.

El neumococo, o *Streptococcus pneumoniae*, produce infecciones graves y en ocasiones mortales, incluyendo neumonía y meningitis. En los países desarrollados, los adultos mayores de 65 años presentan un riesgo mayor que la población general de neumonía por neumococo. El riesgo aumenta con la edad [1, 2]. En Francia, en 2013, la incidencia anual estimada de infecciones

neumocócicas invasivas fue de 22 casos por cada 100.000 adultos mayores de 65 años [3].

A mediados de 2012, no había evidencia de que la vacuna neumocócica conjugada 13-valente comercializada en Francia bajo el nombre comercial Prevenar 13<sup>o</sup> fuera efectiva en la prevención de las infecciones neumocócicas invasivas o en la reducción de la mortalidad en adultos mayores de 65 años sin factores de riesgo asociados (a)[1]. A finales de 2015 había más datos disponibles al respecto.

### Un ensayo aleatorizado en adultos mayores de 65 años.

Nuestra búsqueda bibliográfica identificó únicamente un ensayo aleatorizado que evaluara la eficacia de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente en la prevención de la neumonía neumocócica y las infecciones neumocócicas invasivas en

adultos mayores de 65 años, en comparación con placebo [4].

Este ensayo de doble ciego llamado “Capita” se llevó a cabo en los Países Bajos e incluyó un total de 84.496 adultos con una edad media en el momento de la vacunación de 73 años. Sólo el 3,5% tenía más de 85 años. Aquellos sujetos que habían recibido previamente la vacuna contra el neumococo, estaban inmunocomprometidos o vivían institucionalizados no se consideraron aptos para el estudio [4]. Todos los participantes recibían anualmente la vacuna contra la gripe.

El criterio de valoración principal fue la prevención del primer episodio confirmado de neumonía adquirida en la comunidad por neumococos cubiertos por la vacuna. Los casos se definieron como neumonía adquirida por primera vez en la comunidad, se confirmó por radiología y por la presencia de antígenos específicos en orina o al aislar la bacteria en un cultivo estéril [4].

**Sin reducción en la mortalidad.** Tras un seguimiento medio de 4 años, la mortalidad por todas las causas (aproximadamente el 7%) y la mortalidad por una infección neumocócica fueron similares en ambos grupos [4].

**Sin reducción en la incidencia total de neumonías.** No hubo diferencia en la incidencia de episodios de neumonía adquirida en la comunidad por cualquier causa (neumocócica y no neumocócica) entre el grupo que recibió la vacuna y el grupo placebo: unos 180 pacientes por cada 10.000 participantes [4].

**Descenso de las neumonías por neumococos cubiertos por la vacuna.** Entre los 42.256 participantes en el grupo placebo, el número de casos de neumonía por uno de los 13 neumococos cubiertos por la vacuna representó el 13% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad, y el 61% de los casos de neumonía neumocócica adquirida en la comunidad [4]. Los fallecimientos por infección por neumococos cubiertos por la vacuna fueron aproximadamente el 28% de los fallecimientos totales debido a infecciones neumocócicas.

Según el análisis por intención de tratar, excluyendo los casos de neumonía que se produjeron en los 14 días posteriores a la vacunación, se notificaron casos de neumonía por uno de los 13 serotipos de neumococos cubiertos por la vacuna en 15 de cada 10.000 sujetos en el grupo de la vacuna frente a 25 de cada 10.000 en el grupo placebo, es decir, una reducción del riesgo relativo del 38% ( $p=0,003$ ) [4]. En otras palabras, es necesario vacunar unos mil sujetos para prevenir un caso de neumonía por neumococos cubiertos por la vacuna durante el periodo de seguimiento de 4 años.

**Descenso ligero de las infecciones neumocócicas invasivas.** Se definió infección neumocócica invasiva como la detección de neumococos en un cultivo estéril normal. La neumonía neumocócica adquirida en la comunidad con signos de infección invasiva se produjo en 8 por cada 10.000 personas en el grupo de la vacuna, frente a 15 por cada 10.000 en el grupo placebo ( $p<0,001$ ) [4].

Los resultados de los análisis estadísticos de solo aquellos participantes que cumplieron con los requisitos del protocolo del ensayo (análisis por protocolo) fueron similares [4].

**Reacciones en el sitio de inyección y mialgia.** La vacuna neumocócica conjugada 13-valente presenta generalmente efectos adversos moderados [1]. Los efectos adversos principales notificados en el ensayo fueron: reacciones en el sitio de inyección (38% vs. 8% en el grupo placebo), mialgia (27% vs. 12% en el grupo placebo) y fatiga [4].

**No recomendado en Francia para adultos mayores de 65 años sin factores de riesgo particulares.** En Francia, la vacuna neumocócica conjugada 13-valente está recomendada por el Alto Consejo Francés de Salud Pública (HCSP, por sus siglas en francés) para todos los niños menores de 2 años [5]. Después de los 2 años, solo se recomienda la vacuna para personas con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas invasivas (b). A finales de 2015, tener más de 65 años no constituye una de las situaciones de alto riesgo incluidas en el calendario francés de inmunización [5].

**En la práctica.** Este ensayo no mostró que la vacuna neumocócica conjugada 13-valente reduzca el riesgo de neumonía en pacientes mayores de 65 años que viven en su hogar y no presentan factores de riesgo específico, a pesar de que hubo una modesta reducción en la incidencia de infecciones por los serotipos de neumococo cubiertos por la vacuna. En la práctica, ser mayor de 65 años no es suficiente para justificar la vacunación con esta vacuna neumocócica.

a- La vacuna neumocócica conjugada 13-valente Prevenar 13<sup>o</sup> contiene los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F (ref. 1).

b- Las personas con riesgo de infección invasiva para las que el HCSP (Alto Consejo Francés de Salud Pública) recomendó la vacunación con la vacuna neumocócica conjugada 13-valente son aquellos que están inmunocomprometidos o presentan una enfermedad cardíaca crónica, insuficiencia respiratoria crónica, asma severo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, insuficiencia renal, enfermedad hepática crónica, diabetes, síndrome nefrótico, pérdida de líquido cefalorraquídeo o implante coclear (ref. 5).

#### Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire.

- 1- Prescrire Editorial Staff “13-valent pneumococcal vaccine. 50 years of age and older: no proven benefit” *Prescrire int* 2013; 22 (135): 38.
- 2- Jain S et al. “Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. Adults” *N Engl J Med* 2015; 373 (5): 415-427.
- 3- Institut de veille sanitaire Bulletin du reseau de surveillance des infections invasives bacteriennes. Réseau Epibac • Febrero de 2015. [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr) acceso 22 de octubre de 2015: 3 páginas.
- 4- Bonten MJM et al. “Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults” *N Engl J Med* 2015; 372 (12): 1114-1125.
- 5- Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes “Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015”. [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) acceso 14 de julio de 2015: 50 páginas.

## Mucositis oral asociada a la terapia oncológica

Revue Prescrire 2016; 36 (388):116-118

Traducido por Salud y Fármacos

Guía para los tratamientos de primera elección

### Puntos clave:

- La mucositis oral es un efecto adverso común del tratamiento contra el cáncer, incluyendo algunos fármacos citotóxicos y la radioterapia dirigida a ciertos tejidos. Puede producir dolor intenso, malnutrición, deshidratación e infecciones.
- La prevención de la mucositis oral se basa principalmente en el cuidado oral y dental adecuado antes y durante el tratamiento oncológico. Chupar hielo durante la quimioterapia oncológica que conlleva riesgo de mucositis reduce la frecuencia de la mucositis oral severa.
- Morfina es el tratamiento de elección para aquellos pacientes con dolor intenso por mucositis oral.

La mucositis oral consiste en la inflamación de la mucosa oral (estomatitis), a menudo asociada con inflamación de la mucosa faríngea. Es un efecto adverso común de algunos fármacos quimioterápicos y algunos tipos de radioterapia [1, 2].

La mucositis oral se considera severa cuando produce dolor intenso e impide la ingesta de alimentos y líquidos [1, 3].

La siguiente revisión no incluye el tratamiento de las complicaciones infecciosas o hemorrágicas de la mucositis oral.

**Lesiones dolorosas y dificultad para la deglución.** Lesiones preexistentes de la mucosa oral y faríngea a menudo se ven agravadas por la mucositis oral, que inicia con un eritema pronunciado, seguido por manchas de color blanco que sobresalen y pérdida de la capa externa, posteriormente úlceras superficiales aisladas, y finalmente úlceras profundas extendidas [1, 3].

Los síntomas de la mucositis oral incluyen sensación de quemazón, en ocasiones dolor severo, trastornos de la voz (disfonía), dificultad y dolor al deglutir (disfagia y odinofagia) [1].

**La frecuencia y gravedad dependen del tipo de terapia oncológica.** Los tratamientos principales que producen mucositis oral frecuente o severa son: radioterapia en la cabeza y el cuello; radioquimioterapia antes de un trasplante de células madre, quimioterapia con fármacos citotóxicos como bleomicina, citarabina, doxorubicina, etopósido a dosis altas, bolo de fluorouracilo o metotrexato, e inhibidores del factor de crecimiento epidérmico. La mucositis oral parece ser más frecuente cuando los tratamientos oncológicos se combinan o se produce una sobredosis [1, 3-9].

**Algunos pacientes están particularmente en riesgo.** El riesgo de mucositis oral asociada a la terapia oncológica se incrementa con el estado dental pobre, caries, enfermedad periodontal, sequedad bucal, y un estado nutricional deficiente [3, 10].

### La mucositis oral severa dificulta el tratamiento oncológico.

La mucositis oral comienza 1 ó 2 semanas tras la exposición inicial a la terapia oncológica conocida por causar mucositis oral y normalmente sana espontáneamente entre 2 y 4 semanas tras finalizar el tratamiento [1, 3].

La mucositis oral severa puede producir malnutrición, deshidratación y hemorragias, particularmente en pacientes con trombocitopenia. También pueden producirse infecciones locales por hongos y levaduras como *Candida albicans*, virus y bacterias, particularmente en pacientes neutropénicos. Como resultado puede aparecer septicemia [1, 3].

La mucositis oral severa puede afectar a la terapia oncológica al necesitar una reducción de la dosis, la interrupción del tratamiento, o incluso el cese del tratamiento [1].

### Un buen estado orodental basal ayuda a prevenir la mucositis oral.

El cuidado oral antes del tratamiento oncológico parece ayudar a prevenir la mucositis oral; esto incluye limpieza del sarro, tratamiento o extracción de los dientes dañados, y tratamiento de lesiones producidas por dentaduras postizas [1, 3].

Una vez iniciado el tratamiento oncológico, la prevención de la mucositis oral se basa simplemente en el cuidado local, como el cepillado regular con un cepillo de dientes suave, lavados bucales, y la hidratación adecuada. Otras medidas empíricas que ayudan a prevenir el trauma oral o a estimular la función de salivación incluyen: llevar la dentadura postiza únicamente durante las comidas; lubricar los labios con parafina suave; y estimular la producción de saliva con caramelos o chicles sin azúcar [1].

Deben evitarse las bebidas, alimentos y otras sustancias que secan o irritan la mucosa orofaríngea o que requieren una masticación intensa; esto incluye el tabaco, alcohol, bebidas ácidas, alimentos calientes, especias, y patatas fritas [1, 11].

**Chupar hielo durante la quimioterapia oncológica.** Se ha demostrado que chupar hielo es efectivo a la hora de reducir la frecuencia de la mucositis oral severa por un bolo de fluorouracilo o melfalán [1, 3]. Por tanto, debe aconsejarse a los pacientes que chupen cubitos de hielo antes, durante y después de la quimioterapia oncológica conocida por producir mucositis oral [1]. Chupar cubitos de hielo parece tener pocos efectos adversos, como insensibilidad bucal y cefalea [1].

Actualmente no hay medios disponibles para acelerar el proceso de curación [1].

Cuando la mucositis oral aparece debido a la terapia oncológica, los lavados bucales con suero salino o bicarbonato sódico al 1% son una opción. Formulaciones con clorhexidina, camomila, sucralfato, misoprostol o fosfato cálcico no presentan una ventaja probada en esta indicación [1, 3, 12].

**Medidas preventivas durante la radioterapia.** El uso de

protección en tejidos sanos de los efectos de la radioterapia parece reducir la frecuencia de la mucositis oral a la vez que permite la administración de la dosis completa. El riesgo de mucositis oral también depende de la modalidad del tratamiento, y es menor con radioterapia tridimensional por ejemplo [1].

**Alivio del dolor: morfina si es necesario.** Paracetamol es el analgésico de elección para el dolor leve a moderado [13], pero la morfina, un opiáceo, es el tratamiento de elección cuando la mucositis oral produce dolor intenso. Cuando la vía oral no es posible, la morfina puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea, si es necesario a una dosis controlada por el paciente [1, 13, 14].

Los efectos adversos más comunes de los opiáceos son trastornos gastrointestinales (en particular estreñimiento) y trastornos neuropsiquiátricos. Los signos principales de sobredosis de los opiáceos son depresión respiratoria, hipotensión, crisis comiciales, y coma. Los opiáceos también conllevan un riesgo de adicción [13].

El uso concomitante de medicamentos opiáceos y fármacos que producen insuficiencia renal (especialmente fármacos anti-inflamatorios no esteroideos) incrementa la frecuencia de los efectos opiáceos dosis-dependiente [13].

Anestésicos locales como lidocaína parecen tener efectos analgésicos transitorios, pero apenas se conocen las consecuencias de su absorción sistémica por un daño en la mucosa. Estos agentes tópicos pueden producir una sensación de quemazón, alteración del gusto, y asfixia por la anestesia de la unión orofaríngea [1].

El paciente puede requerir nutrición enteral o parenteral en el caso que la mucositis oral impida al paciente ingerir alimentos o líquidos [1].

#### Tratamientos a evitar:

**Amifostina.** Amifostina, un fármaco “citoprotector”, puede producir reacciones cutáneas potencialmente mortales e hipotensión durante su infusión. Estos efectos adversos son desproporcionados, dada la pobre eficacia de amifostina en la prevención de la mucositis oral por radioterapia [1, 15, 16].

**Palifermina.** No se ha demostrado la eficacia de palifermina, un factor de crecimiento queratinocítico, en la prevención de la mucositis oral. Por el contrario, conlleva un riesgo potencialmente grave de edema, reacciones cutáneas y reacciones anafilácticas. Se desconocen sus efectos adversos a largo plazo [4, 17, 18].

**Colutorios bucales con alcohol.** El alcohol, incluido en un colutorio bucal o en una formulación, irrita y reseca las membranas mucosas [1].

**Colutorios bucales y pastillas con corticosteroides.** Los colutorios bucales y las pastillas con corticosteroides han recibido una evaluación escasa en el tratamiento de la mucositis oral pero incrementan el riesgo de infecciones, incluyendo candidiasis [1, 19].

**Comprimidos bucales o sublinguales y película bucal de fentanilo.** Fentanilo, un analgésico opiáceo potente disponible en forma de comprimidos bucales o sublinguales y de película bucal, conlleva un riesgo de lesiones orodentales que pueden agravar la mucositis oral en pacientes tratados con terapia oncológica [20-22].

#### Búsqueda bibliográfica y metodología

Esta revisión se basa en datos publicados en nuestra edición francesa hasta noviembre de 2015 y en la Guía de Interacciones Farmacológicas de *Prescrire*. Otras fuentes incluyeron un libro de texto de farmacología clínica (Martindale The Complete Drug Reference, [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com)) y el referente online de medicina interna (UpToDate, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)), hasta el 30 de septiembre de 2015. Esta revisión se preparó siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la selección de datos y su análisis, así como múltiples controles de calidad.

- 1- *Prescrire* Editorial Staff “Oral mucositis due to cancer treatments: orodental hygiene and ice cubes” *Prescrire Int* 2008; 17 (93): 33-35.
- 2- *Prescrire* Rédaction “1-1-1. Profil d’effets indésirables des cytotoxiques” *Rev Prescrire* 2014; 34 (374 suppl. interactions médicamenteuses).
- 3- Negrin RS et al. “Oral toxicity associated with chemotherapy” *UpToDate* 2015.
- 4- *Prescrire* Editorial Staff “Palifermin. Prevention of oral mucositis: inappropriate evaluation” *Prescrire Int* 2007; 16 (90): 135-138.
- 5- *Prescrire* Editorial Staff “Afatinib. Non-small cell lung cancer: just another “tinib”” *Prescrire Int* 2015; 24 (160): 117.
- 6- *Prescrire* Editorial Staff “Aflibercept. Metastatic colorectal cancer: at least as poorly tolerated as bevacizumab” *Prescrire Int* 2014; 23 (152): 205.
- 7- *Prescrire* Rédaction “20-1-4-2. Profil d’effets indésirables du méthotrexate” *Rev Prescrire* 2014; 34 (374 suppl. interactions médicamenteuses).
- 8- *Prescrire* Rédaction “ramucirumab-Cyramza°. Cancers gastriques: très peu efficace” *Rev Prescrire* 2015; 35 (385): 810-813.
- 9- *Prescrire* Editorial Staff “Fluorouracil: dosing errors with infusion pumps” *Prescrire Int* 2014; 23(153): 242.
- 10- *Prescrire* Rédaction “Le syndrome de Gougerot-Sjögren. Généralement bénin mais parfois très gênant” *Rev Prescrire* 2005; 25 (258): 127-130.
- 11- Galloway T et al. “Management and prevention of complications during initial treatment of head and neck cancer” *UpToDate* 2015.
- 12- “Compound Sodium Chloride Mouthwash BP 2014” Martindale, The Pharmaceutical Press 2015.
- 13- *Prescrire* Rédaction “5-1. Patients traités par antalgique non spécifique” *Rev Prescrire* 2014; 34(374 suppl. interactions médicamenteuses).
- 14- *Prescrire* Editorial Staff “Analgesia for terminally ill adult patients. Preserve quality of life” *Prescrire Int* 2011; 20 (121): 268-273.
- 15- *Prescrire* Editorial Staff “Serious cutaneous reactions to amifostine” *Prescrire Int* 2003; 12 (68):225.
- 16- *Prescrire* Rédaction “amifostine et radiothérapie ORL-Ethyol°. Une place à confirmer pour lutter contre la sécheresse buccale” *Rev Prescrire* 2000; 20 (209): 579-582.
- 17- *Prescrire* Editorial Staff “Palifermin: anaphylaxis, oedema and hyperpigmentation” *Prescrire Int* 2009; 18 (104): 257.
- 18- *Prescrire* Rédaction “Restriction des indications de la palifermine: demi-mesure après une AMM trop précoce” *Rev Prescrire* 2011; 31 (329): 182.
- 19- *Prescrire* Rédaction “18-1-3-2. Profil d’effets indésirables des corticoïdes” *Rev Prescrire* 2014; 34 (374 suppl. interactions médicamenteuses).
- 20- *Prescrire* Rédaction “fentanyl comprimés sublinguaux-Recivit°. Pics douloureux: la coupe est pleine!” *Rev Prescrire* 2014; 34 (373): 814.
- 21- *Prescrire* Editorial Staff “Fentanyl patches: deaths in children” *Prescrire Int* 2014; 23 (145): 18.

22- Prescrire Editorial Staff “Fentanyl buccal film. New oral transmucosal form has no advantages in breakthrough pain”

Prescrire Int 2013; 22 (142): 237.

## Vacunas obligatorias. Comité de Bioética de España.

Juan Gervás

Acta Sanitaria, 14 de febrero de 2016

*Conocido el informe del Comité de Bioética de España sobre las vacunas, se diría que el autor quiere entrar en el debate que parece querer abrir con el mismo y llama especialmente la atención sobre los puntos no abordados o relegados en dicho documento.*

Sobre el informe del Comité de Bioética de España acerca de “Cuestiones ético-legales del rechazo a las vacunas y propuestas para un debate necesario” [1].

El pasado 19 de enero de 2016 el Comité de Bioética de España aprobó un documento sobre la obligatoriedad de la vacunación. Hay que dar la enhorabuena al Comité pues, con dicho informe, pretende provocar un debate necesario, un debate público sobre la preocupación respecto a la aceptación y el rechazo a las vacunas.

En lo científico y práctico, el informe es muy defectuoso; y otro sí, en lo ético y teórico. Respecto al segundo aspecto, sólo recordar que no se analizan rigurosamente hechos, valores y deberes, ni se hace una deliberación moral con un análisis para buscar los cursos de acción intermedios más beneficiosos para la población y los individuos ni se mencionan los daños individuales y poblaciones de los cursos de acción extremos (respectivamente, no vacunar de nada y obligar a vacunar de todo) [2,3,4]. Por ejemplo, no se analiza el caso de la única vacuna obligatoria internacionalmente, la de la fiebre amarilla para viajar a ciertas zonas geográficas [5,6]. Tampoco se analizan las consecuencias prácticas de las políticas de obligatoriedad, que no producen mejores resultados que las políticas inteligentes de promoción de las vacunas [7,8,9]. Además, las vacunas han pasado de ser un bien colectivo muy barato y efectivo a ser un negocio: un bien para los que las producen y unos pocos individuos que se benefician. Las nuevas vacunas llegan a tener precios prohibitivos y cambian el foco de las mismas de poblaciones a individuos, lo que modifica el núcleo de su análisis ético de justicia y no maleficencia al de beneficencia y autonomía, y todo pasa de una ética social (poco estudiada) a una ética individual (sobrealorada) [10], pero de ello no se comenta en el informe de Comité de Bioética.

### Conceptos básicos

Las enfermedades infecciosas han co-evolucionado con los humanos y bien lo reflejan las nuevas epidemias como la del virus del Ébola y las viejas que se imbrican con las conductas, como la sífilis y la gonorrea [11,12].

Las infecciones han provocado históricamente gran mortandad, y por ello resuenan en el inconsciente colectivo y llevan incluso a conductas atávicas, como el llevar colgantes de alcanfor como protección durante las “neumonías atípicas” asociadas en el primer momento a la intoxicación por el aceite de colza, en los años setenta del siglo pasado [13].

Las enfermedades infecciosas son en general contagiosas, pero no siempre. Por ejemplo, el tétanos es enfermedad infecciosa, muchas veces mortal, pero que no se contagia entre humanos.

De ello no se comenta en el informe del Comité de Bioética.

### Complejidad en el control de enfermedades infecciosas

Respecto a infecciones, la respuesta humana se complicó cuando se concentró la población para vivir en asentamientos estables y cuando se inició la ganadería y la convivencia íntima con los animales domesticados.

Por todo ello, las infecciones requieren una aproximación de salud pública, que incluye la salud en muchos campos no médicos. Es decir, la medicina y sus “remedios” (por ejemplo, higiene quirúrgica y en partos, antibióticos y vacunas) son sólo parte menor de las estrategias para el control de las infecciones. Lo clave cae fuera de la medicina, como mejor educación, mejor alimentación, viviendas dignas en que no se hacinen sus habitantes, suministro y depuración de agua, evitación de la pobreza, normas legales que faciliten el acceso al sistema sanitario, etc. No es de extrañar que la mortalidad por enfermedades infecciosas ataña básicamente a los pobres y que la equidad sea cuestión central en el control de las mismas (en España, la mortalidad por enfermedad infecciosa es triple entre pobres comparados con ricos) [14]. Por otra parte, hay vacunas que se ponen después del contagio, como la de la rabia [15], y, por supuesto, la vacunación puede contribuir al control de epidemias ya declaradas [16].

De ello no se comenta en el informe del Comité de Bioética.

### No todas las vacunas son iguales, y la de la gripe es inútil

Respecto a las vacunas, no todas son iguales [17]. Como producto industrial, son bienes de consumo, no sólo un medicamento con impacto en la salud pública. En concreto, el informe del Comité de Bioética pone de ejemplo el rechazo a la vacuna de la gripe. Pero dicho rechazo se funda en la mejor ciencia, como recogen los distintos análisis de las Revisiones Cochrane [18]. Los profesionales sanitarios ni se vacunan contra la gripe ni vacunan a sus pacientes, y en ello ponen lo mejor de su compromiso profesional. Hay muchas vacunas que no se justifican, como la del rotavirus en España, y así se recoge incluso en informes del Ministerio de Sanidad [19]. Otras, como la vacuna contra el neumococo [20,21], tampoco han demostrado su impacto en salud pero, sin embargo, las vacunas constituyen el campo de interés de muchas organizaciones internacionales, por una ideología neoliberal que mezcla filantropía con capitalismo (filantropocapitalismo) [22] y busca la brillantez de los resultados inmediatos sin entrar en los “pequeños detalles” de distinguir entre vacuna y vacuna. Es como si se promoviera el uso indiscriminado de antibióticos, todos y para todos.

De ello no se comenta en el informe del Comité de Bioética.

### **Colisión entre intereses comerciales y de salud pública**

En algunas vacunas los conflictos entre intereses comerciales y los de salud pública son especialmente llamativos. Por ejemplo, la vacuna de la varicela es eficaz y recomendable, pero a la edad de los 12 años y para los niños que no han pasado la enfermedad previamente [23,24]. Otras pautas vacunales, como la defendida por asociaciones de pediatras y por el propio Ministerio de Sanidad van contra la salud pública. Se trata no sólo de evitar la enfermedad, sino de evitarla de la mejor forma, para que se beneficie toda la población. Las presiones para introducir el pánico en los padres y en la población llevan a tasas de vacunación contra la varicela que perjudican a la población. La vacuna de la varicela es ejemplo de vacuna en la que cuenta tanto o más el calendario de la vacunación que la efectividad y seguridad de la propia vacuna.

De ello no se comenta en el informe del Comité de Bioética.

### **¿Inmunidad de grupo? Sólo la produce alguna vacuna**

Algunas vacunas producen inmunidad de grupo, en el sentido de que protegen a los individuos vacunados y dificultan el contagio de la enfermedad entre los no vacunados (porque no quieren, no deben, o responden mal a las vacunas, como pacientes inmunodeprimidos). Son muy pocas las vacunas que producen inmunidad de grupo. Entre las que producen inmunidad de grupo, como ejemplo, la del sarampión. No produce inmunidad de grupo la vacuna del tétanos; tampoco la de la rabia, ni la de la difteria [25], ni la de la fiebre amarilla. Y en algunos casos, los vacunados pueden ser “culpables” de la evolución de los gérmenes, que adquieren mayor agresividad forzados por la vacuna y son difundidos por las personas vacunadas, como es el caso de la tosferina [26,27,28,29]. Además, en la tosferina, la vacuna no interrumpe la cadena de contagio, como sucede con la de la gripe, lo que hace más absurdo todavía el forzar a los profesionales sanitarios a vacunarse.

Es exigible la mejora de las vacunas, en muchos casos urgente, para por ejemplo no tener que “sacrificar” a la mujer embarazada por el bien de su hijo, respecto a la tosferina, o para lograr una vacuna contra la gripe que sea eficaz. Además, las vacunas y los calendarios de vacunación tienen aspectos que “van más allá”, como la mejora del bienestar social, la consecución de equidad y otros. Así, una vacuna que crea inmunidad de grupo, como la del sarampión, se niega por la vía de dificultar el acceso a los marginados (gitanos, quinquis, chabolistas y otros) y los brotes de sarampión afectan básicamente a los excluidos, de forma que el problema no lo crean los anti-vacunas, sino los profesionales y el sistema sanitario que no llega a quienes más lo necesitan: “el sarampión surge más de la exclusión social que de rechazo a no vacunar” [30].

De ello no se comenta en el informe del Comité de Bioética.

### **Rechazo a vacunas y política vacunales**

El rechazo a las vacunas no es un fenómeno nuevo, pues se dio desde el primer momento, con la vacuna contra la viruela, a finales del siglo XVIII. Por ejemplo, entre las actividades de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, de comienzos del siglo XIX, fue clave la vacunación en público de las autoridades, para que la población se animase a seguir su ejemplo. Sucedió lo mismo en el Japón de la mitad del siglo XIX, donde la vacuna se

introdujo por influencia holandesa, con rechazo tal de la población que llevó al asesinato de los agentes vacunadores [31]. El mismo problema se ha repetido y repite en el siglo XXI en Afganistán, tras haber participado un médico vacunador espía de la CIA en la localización de Osama Ben Laden mediante el acceso a través de una campaña de vacunación [32].

Lo que es nuevo es la falta de transparencia en las decisiones políticas sobre la autorización, compra e inclusión de vacunas, como bien se vio y ve respecto a las vacunas que han incrementado/incrementan las dudas vacunales en España, como las de la gripe con la pandemia de gripe A, la del virus del papiloma humano, la de la varicela y la de la meningitis B, por ejemplo. Todo ello lleva a “dudas vacunales” (vaccine hesitancy, en inglés) y hacer urgente el desarrollo de investigación sobre vacunología social, campos de interés para, por ejemplo, el European Center for Diseases Control [33].

De ello no se comenta en el informe del Comité de Bioética.

### **Efectos adversos, frecuencia y compensación**

Los efectos adversos son parte del uso de cualquier medicamento. Por ello, las vacunas tienen también efectos adversos. Lamentablemente, las declaraciones de efectos adversos de las vacunas (como de otros fármacos) apenas llega al 1% [34], como bien demuestra el caso de las vacunas de la gripe durante la pandemia de gripe A en España, en que la tasa de declaración de efectos adversos en general fue 322 veces menor de la real, y de 37 veces menor en los casos graves [35]. Además, en España no hay un sistema de compensación por daños vacunales, lo que lleva a un viacrucis judicial para conseguirlo [36]. Así, pues, los padres vacunan, por ejemplo contra el sarampión sin saber que habrá una encefalitis por millón de vacunados, y sin saber que llevará décadas que se les compense por el daño. A tener en cuenta que se vacuna a niños, adolescentes y adultos sanos, por lo que dañar sin compensar es todavía más cruel que cuando se trata de enfermos.

De ello no se comenta en el informe del Comité de Bioética.

### **Síntesis**

El informe del Comité de Bioética sobre la obligatoriedad abre el necesario debate sobre las vacunas y la obligatoriedad de las vacunaciones, pero lo ha hecho con un texto y argumentos manifiestamente mejorables.

### **Referencias**

1. <http://www.comitedebioetica.es/documentacion/docs/cuestiones-etico-legales-rechazo-vacunas-propuestas-debate-necesario.pdf>
2. [http://www.ffomc.org/CursosCampus/Experto\\_Etica\\_Medica/U7\\_Procedimiento%20o%20metodo%20de%20toma%20de%20decisiones.pdf](http://www.ffomc.org/CursosCampus/Experto_Etica_Medica/U7_Procedimiento%20o%20metodo%20de%20toma%20de%20decisiones.pdf)
3. [http://si.easp.es/eticaysalud/sites/default/files/metodologia\\_en\\_etica\\_clinica.pdf](http://si.easp.es/eticaysalud/sites/default/files/metodologia_en_etica_clinica.pdf)
4. [http://www.publichealthreviews.eu/upload/pdf\\_files/11/00\\_El\\_Amin.pdf](http://www.publichealthreviews.eu/upload/pdf_files/11/00_El_Amin.pdf)
5. [http://www.who.int/immunization/PP\\_yellow\\_fever\\_SP.pdf](http://www.who.int/immunization/PP_yellow_fever_SP.pdf)
6. <http://www.reporteepidemiologico.com/wp-content/uploads/2016/01/MSN-Vacunaci%C3%B3n-contra-la-fiebre-amarilla.-Recomendaciones-2016.pdf>
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26297722>
8. [http://elpais.com/elpais/2015/06/09/ciencia/1433804635\\_374514.html](http://elpais.com/elpais/2015/06/09/ciencia/1433804635_374514.html)
9. <http://medicocritico.blogspot.com.es/2016/02/vacunacion-obligatoria-reflexiones.html>

10. <http://equipocesca.org/resumen-del-seminario-sobre-eficacia-efectividad-y-seguridad-de-las-vacunas-aspectos-clinicos-profesionales-y-sociales/>
11. <http://www.nature.com/news/the-ebola-questions-1.16243>
12. <http://www.nature.com/nature/journal/v433/n7024/full/nature03072.html>
13. <http://blogs.publico.es/strambotic/2014/09/no-te-creo/>
14. <http://jech.bmj.com/content/56/9/682.full>
15. [http://www.who.int/immunization/documents/Rabies\\_PP\\_2010\\_presentation\\_S.pdf](http://www.who.int/immunization/documents/Rabies_PP_2010_presentation_S.pdf)
16. <http://jech.bmj.com/content/56/9/682.full>
17. <http://www.nogracias.eu/2015/06/05/editorial-nogracias-vacunas-no-todas-son-iguales/>
18. <http://www.cochranelibrary.com/app/content/special-collections/article/?doi=10.1002/28ISSN%2914651858%28CAT%29na%28VI%29InfluenzaevidencefromCochraneReviews>
19. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/ROTAVIRUS.pdf>
20. <http://evalmedicamento.weebly.com/formacioacuten/aplicacion-de-la-regla-del-1-al-estudio-heracles>  
<http://evalmedicamento.weebly.com/colaboraciones/resumen-grade-estudio-capita-efectividad-de-la-vacuna-neumococica-conjugada-13-valente-13vpnc-en-mayores-de-65-anos-en-mortalidad-enfermedad-neumococica-invasiva-y-neumonia-neumococica-gonzalo-ezquerra>
21. <http://evalmedicamento.weebly.com/formacioacuten/aplicacion-de-la-regla-del-1-al-estudio-observacional-de-enfermedad-neumococica-invasiva-en-sudafrica-antes-vs-despues-de-la-vacunacion-sistemática-con-la-neumococica-7-valente-conjugada-7vpnc>
22. <https://saludpublicayotrasdudas.wordpress.com/2015/04/26/filantro-capitalismo-i/>
23. <http://www.nogracias.eu/wp-content/uploads/2015/07/Estudio-EVALMED.pdf>
24. <http://www.sespa.es/adminweb/uploads/docs/NdP%20Varicela.pdf>
25. [http://www.who.int/immunization/wer8103Diphtheria\\_Jan06\\_positio\\_n\\_paper\\_SP.pdf](http://www.who.int/immunization/wer8103Diphtheria_Jan06_positio_n_paper_SP.pdf)
26. <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1148391>
27. <http://www.pnas.org/content/111/2/787.abstract>
28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910938/>
29. [http://pediatrics.aappublications.org/content/135/6/1130?variant=extr\\_act&sso=1&sso\\_redirect\\_count=1&nfstatus=401&nftoken=0000000-0-0000-0000-0000-000000000000&nfstatusdescription=ERROR%3a+No+local+token](http://pediatrics.aappublications.org/content/135/6/1130?variant=extr_act&sso=1&sso_redirect_count=1&nfstatus=401&nftoken=0000000-0-0000-0000-0000-000000000000&nfstatusdescription=ERROR%3a+No+local+token)
30. [http://elpais.com/elpais/2015/02/04/ciencia/1423064626\\_198875.html](http://elpais.com/elpais/2015/02/04/ciencia/1423064626_198875.html)
31. <http://nisa-arce.net/blog/resenas/manga/el-arbol-que-da-sombra-osamu-tezuka>
32. <http://www.theguardian.com/world/2011/jul/11/cia-fake-vaccinations-osama-bin-ladens-dna>
33. <http://currents.plos.org/outbreaks/perspectives-on-vaccine-hesitancy-and-vaccination-coverage/>
34. <https://healthit.ahrq.gov/ahrq-funded-projects/electronic-support-public-health-vaccine-adverse-event-reporting-system>
35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21112311>
36. <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-razones-un-programa-compensacion-danos-90204439>

**Nota de los editores:** véase en este mismo boletín, en la sección de Prescripción, la reciente legislación argentina que extiende la obligatoriedad de la vacuna del VPH a los varones de 11 años

## Profesionales frente al abismo: crece la duda vacunal ¿qué se puede hacer?

Nmurcia

No Gracias, 6 octubre 2016

<http://www.nogracias.eu/2016/10/06/profesionales-frente-al-abismo-crece-la-duda-vacunal-que-se-puede-hacer/>

El Grupo de Trabajo de Bioética de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Salud Comunitaria (semFYC) acaba de publicar un interesante documento de reflexión [1] sobre los aspectos éticos de la vacunación, los debates públicos sobre ciencia y qué se puede hacer para que sanitarios e instituciones profesionales puedan “enfrentarse al abismo” que supone el crecimiento de la duda vacunal, sobre todo en los países con más nivel socio económico.

El documento es oportuno tras la salida de un informe de la London School of Hygiene and Tropical Medicine que alerta del incremento de la duda vacunal en el mundo, especialmente en Europa [2].

Reproducimos íntegramente por su interés el documento del Grupo de Trabajo de Bioética de la semFYC: “Sobre la obligatoriedad de la vacunación: reflexión ética, propuestas de acción y apuntes para un debate público sosegado” [3].

### Introducción

La duda vacunal está aumentando en el mundo, especialmente en Europa y en los países con vacunación obligatoria. ¿Qué pueden hacer los profesionales y sus instituciones? Por otra parte, paralelamente, el debate público sobre las vacunas se ha radicalizado excesivamente y con frecuencia se hace gravemente ofensivo.

A pesar de que ninguna sociedad profesional [4] u organismo oficial [5] apoya la vacunación obligatoria, tras casos desafortunados de niños con daños debido a enfermedades prevenibles, tanto los medios de comunicación como la opinión pública vuelve a exigirla, muchas veces con ataques virulentos a las familias que sufren la pérdida.

El documento nace por la percepción dentro del GDT de Bioética de la semFYC de que:

- (1) Es necesario profundizar en la argumentación ética que existe tras las recomendaciones de no vacunar de manera coercitiva;
- (2) Hay que mejorar cómo se hacen los debates públicos sobre controversias científicas.
- (3) Solo desde la reflexión ética será posible proponer a sanitarios e instituciones profesionales algunas pautas para actuar ante el preocupante incremento de la duda vacunal.

### Principios éticos en conflicto ante la vacunación obligatoria

En el caso de la vacunación infantil concurren tres conflictos éticos básicos:

- (1) la salud de los niños vs el derecho de los padres a educar y criar a sus hijos conforme a sus creencias (no maleficencia vs autonomía);
- (2) los riesgos para la salud pública que ello conlleva (autonomía vs justicia); y

- (3) el derecho de los padres a tener creencias no convencionales y educar y criar a sus hijos conforme a ellas vs la obligación de los profesionales sanitarios de buscar el beneficio de los niños (autonomía vs beneficencia)

### 1. No maleficencia vs autonomía

El primer conflicto tiene que ver con la protección del menor y los límites de la patria potestad. La libertad de los padres a educar a sus hijos según sus creencias, como una prolongación de la libertad de conciencia, está ampliamente reconocida, pero no es absoluta. Nuestro ordenamiento jurídico protege a los menores, por ejemplo, prohibiendo los castigos físicos, obligando a transfundir a menores Testigos de Jehová o cuando hay situaciones familiares que dañan gravemente la integridad física o psicológica de los niños.

Sin embargo, cuando los riesgos de daño a los niños no son tan claros un excesivo intervencionismo del estado podría ser contraproducente. Por ejemplo, existen múltiples costumbres, aficiones, creencias o simplemente actividades fomentadas por los padres capaces de hacer daño a los niños, en las que sería muy difícil justificar intervenciones del poder público: hábitos relativos a la salud (padres aficionados a la comida basura); actividades de riesgo (deportes como motocross, montar a caballo, esquiar...) o creencias y culturas (circuncisión, piercing corporal, tatuajes...).

Por tanto, la cuestión relevante para determinar si creencias o actuaciones parentales son maleficas con los hijos no es que haya riesgo sino el grado de riesgo que suponen.

La pregunta sería:

¿Cuánto riesgo puede tolerar la sociedad para un menor debido a las creencias o forma de vida de sus progenitores?

Busquemos una respuesta a nuestras dudas en el caso de la vacunación vía comparación. ¿Es el riesgo de los niños no vacunados mayor o menor que el que tienen los hijos de padres fumadores? Los hijos de padres fumadores, sabemos, tienen serios problemas de salud [6] que van desde el bajo peso al nacer, complicaciones perinatales, incremento de la muerte súbita del lactante, más infecciones -sobre todo otitis media-, asma, alergias, EPOC en la edad adulta, problemas de comportamiento y del desarrollo psicomotor o cáncer. Alrededor de una cuarta parte de las embarazadas fuman, más de un tercio de los niños están expuestos al humo del tabaco en sus casas y cerca del 10% lo están durante los viajes en coche; el riesgo es alto incluso si los padres intentan fumar siempre fuera del hogar. Sin embargo, nadie se ha planteado una ley que prohíba a los padres fumar de manera absoluta y coercitiva

En el caso de las vacunas, como ha reconocido la Academia Americana de Pediatría [7], el riesgo de infecciones graves para el menor no vacunado en un contexto de altas tasas de vacunación, es muy bajo. Sí puede haber circunstancias como epidemias, ataques biológicos, contextos socioeconómicos de alto riesgo, catástrofes o hambrunas en las que la vacunación obligatoria estaría justificada. Pero una cosa es reconocer circunstancias excepcionales -para las que nuestro ordenamiento ya cuenta con herramientas jurídicas [8]- y otra, bien distinta, es plantearse la obligatoriedad de la vacunación como norma.

Por tanto:

- (1) Obligar a la vacunación sería una actuación abusiva que atentaría contra la libertad de conciencia de los padres que por motivos filosóficos, éticos o religiosos decidieran no vacunar a sus hijos.
- (2) La negativa a la vacunación no debería tener un abordaje distinto al que hemos asumido para otros riesgos infantiles infringidos por familias con hábitos potencialmente perjudiciales: la educación y la persuasión.
- (3) Hay que asumir que es imposible reducir a cero el riesgo para los niños derivados de creencias o comportamientos de los padres y que intentarlo podría tener más perjuicios que beneficios en términos de libertades democráticas.

### 2. Justicia vs autonomía

Si desde el punto de vista de la salud individual del niño es cuestionable obligar a los padres a la vacunación ¿Se puede argumentar esta obligación desde una perspectiva de la salud colectiva? ¿Supone un riesgo suficientemente grave para la salud pública o terceros que haya niños sin vacunar? ¿Hay otras razones de justicia para considerar la vacunación obligatoria? E incluso, ¿Podría haber razones de bien común para evitar la vacunación obligatoria?

Habría tres grandes argumentos de justicia para considerar la vacunación obligatoria:

- (1) La no contribución al efecto rebaño de los niños no vacunados;
- (2) Costos en atención sanitaria de los niños no vacunados que enfermen (por ejemplo, los gastos de la UCI de un niño con difteria); y
- (3) Distribución no equitativa de los riesgos (no asumir los pequeños riesgos de la vacunación pero sí disfrutar de sus ventajas).

El llamado “efecto rebaño” solo se consigue claramente y con efectos positivos con algunas vacunas [9] como la poliomielitis o el sarampión. Con otras, o no existe (como el tétanos) o depende de situaciones epidemiológicas que son cambiantes, con lo que al hacer obligatoria toda la vacunación infantil se estaría haciendo caso omiso a estas importantes diferencias intrínsecas.

En cuanto a los costos evitables, como sociedad hemos decidido, en general, no cargar económicamente a los pacientes perjudicados por sus propias decisiones. Por ejemplo, los Testigos de Jehová no pagan los sobrecostos que puede acarrear ser intervenidos sin sangre; hacerlo podría constituir una discriminación por motivos filosóficos o espirituales. Tampoco se penaliza a obesos o fumadores debido a que estas condiciones afectan más a poblaciones desfavorecidas socioeconómicamente; de igual modo, existe una mayor prevalencia de niños no vacunados entre colectivos muy marginales y, por tanto, cualquier estrategia penalizadora sería injusta.

La tercera razón de justicia sería la distribución no equitativa de los pequeños riesgos que acarrea la vacunación. Pero lo cierto es que, en nombre del respeto a la libertad de conciencia, nuestra sociedad tolera a los llamados jinetes solitarios (free-riders). Por ejemplo, los ciudadanos no respetuosos con el medio ambiente disfrutaban de los esfuerzos de los demás por cuidarlo. Nuevamente la persuasión y la educación es el abordaje más racional con estas

prácticas que desde este punto de vista podrían calificarse como poco solidarias.

Pero, además, podría haber razones de bien común para no imponer la vacunación:

- (1) El potencial aumento de los anti-vacunas (la coerción podría incrementar la percepción del riesgo);
- (2) La reducción de la confianza de la población en los profesionales sanitarios (la mayoría de los padres confían en lo que dicen los profesionales de la salud, que los beneficios de inmunizar son mayores que los riesgos; hacer la vacunación obligatoria convertiría la confianza en algo redundante);
- (3) No contar con las ventajas sociales de cierto activismo informado capaz de mejorar los sistemas de vacunación mediante presión ciudadana (la vacunación obligatoria por ley convertiría a estos activistas en proscritos o en objetores de conciencia) y
- (4) Prácticas basadas en la ciencia impuestas legalmente podrían quedar excesivamente apuntaladas cuando, por su propia idiosincrasia, deberían ser siempre provisionales y, por tanto, revisables.

Como vemos

- (1) Los padres que se niegan a vacunar a sus hijos podrían ser acusados como mucho de insolidarios, desde una reflexión que considere el principio de justicia, pero no habría argumentos éticos suficientemente sólidos como para hacer la vacunación obligatoria.
- (2) En cambio, la vacunación coercitiva podría tener efectos paradójicos negativos como incrementar el número de anti-vacunas, debilitar la confianza de la sociedad en los profesionales sanitarios, impedir los potenciales beneficios de un activismo cívico informado o la revisión ágil de políticas basadas en una ciencia que por su propia idiosincrasia es incierta.
- (3) Autonomía vs beneficencia. En el fondo, sigue habiendo ciertos tics paternalistas cuando los profesionales sanitarios se enfrentan a decisiones controvertidas de los ciudadanos. Pero el respeto a la libertad de conciencia y, por tanto, al principio de autonomía, obliga a que los profesionales sanitarios respeten las decisiones siempre que al tomarlas los ciudadanos sean competentes y no se perjudique de manera evidente a terceros (y no es el caso con la negativa a la vacunación, como hemos visto); que la decisión sea irracional o esté basada en una creencia ilógica, desde algún punto de vista convencional, no limita la libertad de acción.

Esto es así porque el concepto de racionalidad no es completamente objetivo. Las personas con frecuencia cambian la salud (una condición instrumental para alcanzar bienestar, no un fin en sí mismo) por otros elementos trascendentes como ser fieles a sus creencias religiosas (negarse a una transfusión), filosóficas (huelga de hambre por motivos ideológicos), o más prosaicas como el placer de fumar, utilizar drogas de manera recreativa o beber alcohol. Lo que es racional para uno puede ser irracional para otros. La respuesta adecuada ante una decisión imprudente o irracional -repetimos, desde el punto de vista convencional médico- no sería el paternalismo autoritario sino intentar persuadir con más y mejor información.

### **Controversias científicas públicas en una sociedad informada**

Lo cierto es que instituciones como el Comité de Bioética de España [8] o como la Sociedad Española de Pediatría [4] abogan por la persuasión y la información ante negativas de padres a vacunar. Ningún organismo público o institución profesional ha defendido hasta ahora obligar a la vacunación por ley. Sin embargo, cuando saltan noticias sobre casos desafortunados de niños afectados por enfermedades prevenibles mediante la vacunación, el debate público se radicaliza enormemente y se hace gravemente ofensivo.

Podríamos tipificar las posiciones públicas ante debates científicos como el de las vacunas en tres grupos que ordenamos de más a menos democrático:

- (1) Debate abierto, respetuoso e informado (el ideal de la democracia deliberativa);
- (2) La imposición de la ortodoxia dominante (posiciones que defienden que el debate se restrinja al ámbito profesional y las dudas científicas no sean materia de controversia pública);
- (3) Formas de autoritarismo (posturas profesionales que niegan la existencia del debate y asumen que las evidencias científicas son incontrovertibles)

Está claro que desde el GDT defendemos que los debates científicos deben ser públicos, informados y respetuosos.

Las sociedades profesionales tienen la obligación de impulsar el conocimiento científico en la sociedad sin escamotear sus incertidumbres, sus contradicciones y sus debilidades.

Una institución científica como la semFYC debería asumir en sus posicionamientos los retos de las sociedades del conocimiento donde existe mucha información pero no una mejor comprensión (hay pocos matices entre las ideas antagónicas de que la ciencia puede solucionarlo todo o ser la causa de todos los males; este fenómeno se ha denominado científicización de la sociedad). Parte de su responsabilidad como institución pública sería aportar una visión de conjunto razonable pero sin caer en algunas simplificaciones comunes como:

- (1) Las que derivan de un exceso de confianza en la ciencia y en la técnica (los problemas más importantes de la humanidad no tiene una solución científica)
- (2) No consideran las dificultades de su aplicación (serían ejemplos, fenómenos como medicalización de la vida o los problemas de seguridad con la atención sanitaria)
- (3) No tienen en cuenta la posibilidad de utilización de la ciencia con fines ideológicos o comerciales.

Reconocer esta complejidad no es debilitar la ciencia sino, al contrario, fortalecerla al asumir que en el contexto actual el mejor conocimiento emerge inevitablemente de un entramado comercial, profesional, académico y científico definido por el conflicto de valores (rentabilidad, precisión, beneficencia, equidad, sostenibilidad, autonomía, etc...).

No es democrático defender modelos tecnocráticos que pretenden que la ciencia sea una base objetiva e indiscutible para la política; el saber, en una sociedad del conocimiento, es cada

vez menos un producto exclusivo de los expertos y más el resultado de una construcción social.

La credibilidad de una institución profesional en relación con cualquier recomendación relacionada con la salud pública en una sociedad del conocimiento no se gana, paradójicamente, con “evidencias” (y menos aludiendo a argumentos de autoridad) sino acreditando un compromiso con el buen gobierno del conocimiento clínico: transparencia, investigación en abierto, datos de los ensayos clínicos públicos, abstención de la participación de profesionales con conflictos de interés relevantes en documentos y guías profesionales, rendición de cuentas, etc.

### La duda vacunal como proceso

En esta complejidad, es cierto que la duda vacunal podría estar aumentando (en Europa el 17% de la población muestra dudas con la seguridad, en España cerca del 10% [2]; es probable que estas dudas sean mayores con las vacunas más recientes) y, aunque por el momento no cristaliza en un claro incremento de las posiciones radicales contra todas las vacunas, sería poco prudente ignorar estas señales.

¿Qué se puede hacer?

En nuestra opinión hay que:

- (1) dejar de considerar la “duda vacunal” como algo extravagante y, por tanto, no abordado sistemáticamente por los profesionales y
- (2) asumir que la duda vacunal más que un comportamiento o situación estática es un puede ser cambiante según vacunas o el contexto informativo/cultural.

Las dudas vacunales en algunos casos serían una consecuencia del fomento del empoderamiento que muchas estrategias de salud recomiendan y, por tanto, un efecto colateral de actuaciones globalmente positivas (familias que buscan activamente información para tomar las mejores decisiones posibles en salud).

No es compatible promover ciudadanos empoderados en salud y pretender que no puedan impugnar el conocimiento científico o la autoridad médica.

Fenómenos como la medicalización de la vida, la falta de seguridad de muchas intervenciones sanitarias o el conocimiento de cómo afectan los intereses comerciales a las evidencias científicas están detrás de posiciones de dudas vacunales en contextos de empoderamiento en salud.

Es necesario desarrollar una sensibilidad específica por parte de los profesionales hacia posiciones poco convencionales de los ciudadanos ya que, inevitablemente, van a ser cada vez más prevalentes, y no pueden ser abordadas, en una sociedad del conocimiento, desde la autoridad.

Por otra parte, muchas veces hay más desconfianza hacia las autoridades que hacia las propias vacunas (por ejemplo en ciertos colectivos muy marginales), siendo necesario adaptar las estrategias de salud pública para hacerlas más accesibles y

entendibles; no toda disminución de cobertura vacunal es debida a dudas sobre las vacunas.

Habría cuatro tipos prototípicos de comportamiento ante las vacunas que nos ayudarán a señalar distintas estrategias para abordar la duda vacunal:

- Grupos con máxima confianza en las autoridades y los científicos y mínima preocupación por su salud (conformismo pasivo): normalmente aceptan sin problemas la vacunación
  - Grupos con máxima confianza en autoridades y científicos pero que buscan información activamente (colaboración informada): normalmente se vacunan pero es donde hay un aumento progresivo de la duda vacunal. En esta población es importante explorar las dudas activamente (aunque no las hayan mostrado explícitamente) y aportar información y argumentos; también es importante que las instituciones conserven su credibilidad mediante acciones de buen gobierno del conocimiento y evitar estrategias que hacen perder la confianza en profesionales y autoridades, como la propia vacunación obligatoria o argumentación basada en la autoridad.
  - Grupos que han perdido la confianza en autoridades y científicos y que están muy concienciados con su salud (dudas informadas). En este grupo se suelen colocar los antivacunas más radicales; la vacunación obligatoria empeorará su resistencia. Solo se puede confiar en la argumentación racional y en que las instituciones y los científicos sean capaces de generar confianza; los profesionales deben mostrar máximo respeto y comprensión tanto en la consulta como cuando hacen declaraciones públicas.
  - Grupos que no confían en las autoridades ni en los científicos pero que tampoco se interesan por su salud (dudas pasivas): se suele corresponder con población marginal en la que la mejora de las estrategias de salud pública podrían incrementar las tasas de cobertura
- ### Conclusiones
- La duda vacunal es un fenómeno complejo y emergente debido a la científicización de la sociedad, las estrategias de empoderamiento en salud de los ciudadanos, las evidencias sobre la influencia de los intereses comerciales y de los gobiernos en el conocimiento biomédico o fenómenos - conocidos y valorados como negativos por cada vez más ciudadanos- como los problemas crecientes de seguridad con la atención sanitaria y la medicalización de la vida.
  - No es productivo para la búsqueda de soluciones, ni hay argumentos éticos suficientemente sólidos, interpretar la duda vacunal y las posiciones antivacunas como un problema de ignorancia, de maltrato parental o de daño grave para la salud pública y el bien común
  - La vacunación obligatoria solo tendría efectos negativos sobre las políticas públicas de vacunación al incrementar la duda vacunal y la desconfianza de la población en autoridades y científicos; además impediría los efectos beneficiosos de contar con ciudadanos activos que exigen la mejora de los programas de vacunación y probablemente

dificultaría la necesaria agilidad para revisar recomendaciones públicas basadas en una ciencia siempre provisional

- El debate público sobre vacunas debe pasar del autoritarismo y la defensa de la ortodoxia a la deliberación democrática; el principal bagaje de las instituciones profesionales ya no puede ser la autoridad sino la confianza y la credibilidad basada en políticas activas de buen gobierno del conocimiento
- Los profesionales sanitarios y sus instituciones tienen la responsabilidad de mantener el debate público en términos razonables y respetuosos como único camino para fortalecer la confianza. Explorar la duda vacunal de manera sistemática y proactiva es otra estrategia para evitar potenciales daños futuros en forma de posiciones anti-vacunas radicales
- Para un porcentaje importante de la población no vacunada el problema es de acceso a las estrategias de salud pública y su desconfianza hacia las autoridades; la vacunación obligatoria sería claramente contraproducente y estigmatizadora para un colectivo ya discriminado.

#### Referencias

1. Semfyc. El Grupo de Trabajo en Bioética de la semFYC pone en valor el papel del médico de familia para generar confianza en la vacunación <https://www.semfyc.es/el-grupo-de-trabajo-en-bioetica-de-la-semfyc-pone-en-valor-el-papel-del-medico-de-familia-para-generar-confianza-en-la-vacunacion/>
2. London School of Hygiene and Tropical Medicine, European region most sceptical in the world on vaccine safety [http://www.lshtm.ac.uk/newsevents/news/2016/vaccine\\_confidence\\_survey\\_2016.html](http://www.lshtm.ac.uk/newsevents/news/2016/vaccine_confidence_survey_2016.html)

3. Semfyc. Sobre la Obligatoriedad de las vacunas: reflexión ética, propuestas de acción y apuntes para un debate público sosegado” <https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2016/09/Sobre-la-obligatoriedad-de-las-vacunas-VERSIÓN-FINAL.pdf>
4. Asociación española de pediatría. Posicionamiento sobre una vacunación infantil responsable por parte de los padres y tutores. <http://www.aeped.es/comite-bioetica/documentos/posicionamiento-sobre-una-vacunacion-infantil-responsable>
5. Comité de Bioética de España. Cuestiones ético-legales del rechazo a las vacunas y propuestas para un debate necesario <http://www.comitedebioetica.es/files/documentacion/cuestiones-etico-legales-rechazo-vacunas-propuestas-debate-necesario.pdf>
6. Americans for non-smokers' rights. health effects of secondhand smoke on children. <http://no-smoke.org/document.php?id=212>
7. Deikema DS, Academia Americana de Pediatría. Responding to parental refusals of immunization of children. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1428-31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867060>
8. Comité de Bioética de España. Cuestiones ético-legales del rechazo a las vacunas y propuestas para un debate necesario. <http://www.comitedebioetica.es/files/documentacion/cuestiones-etico-legales-rechazo-vacunas-propuestas-debate-necesario.pdf>
9. Isaacs D et al. Should routine childhood immunizations be compulsory? *Journal of Pediatrics and Child Health* 2004, 40 (7), Issue 7:392–396 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1754.2004.00399.x/full>

**Nota de los editores:** la posición de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS) sobre la obligatoriedad de las vacunas puede leerse en:

<http://www.sespas.es/adminweb/uploads/docs/Posicionamiento%20SESPAS%20Responsabilidades%20individuales%20y%20colectivas%20en%20relacion%20a%20las%20vacunas.pdf>

Otro artículo sobre el debate de las vacunas que compara la legislación de España y Austria

<http://sespas.elsevier.es/articulos/una-nueva-mirada-desde-austria-y-espana-a-la-vacunacion-obligatoria/>

### La pérdida de cabello inducida por fármacos (*Drug-induced hair loss*)

*Worst Pills Best Pills Newsletter* julio de 2016

Traducido por Salud y Fármacos

Como media, los adultos tienen alrededor de 100.000 pelos del cuero cabelludo [1]. Mientras se considera normal derramar aproximadamente hasta 100 de estos pelos por día [2], una merma superior puede resultar en una pérdida de cabello, capaz de causar considerable angustia psicológica a muchos individuos afectados [3].

La forma más común de pérdida de cabello, o alopecia, está determinada genéticamente (conocida como alopecia androgenética, o calvicie masculina). En ese caso el cabello se retira progresivamente, resultando en calvicie permanente. Además, la pérdida de cabello puede deberse a varios factores, incluyendo el parto, el desequilibrio de la tiroides, deficiencias nutricionales, cirugía, estrés extremo y la menopausia [4]. Sin embargo, también hay muchos medicamentos que pueden estar relacionados con la alopecia [5]. Es importante reconocer estos fármacos y distinguir los diferentes tipos de pérdida de cabello que pueden inducir.

#### El ciclo del cabello

Cada folículo piloso (raíz) pasa por tres fases sucesivas [6]. En la primera fase, que puede durar de dos a seis años, dependiendo

en la genética, el folículo piloso crece activamente. Aproximadamente el 85 por ciento del pelo de cuero cabelludo está en esta fase en cualquier momento. Durante la segunda fase el folículo piloso se aleja de su riego sanguíneo y deja de crecer, esto dura aproximadamente dos semanas. Entonces, se convierte en completamente inactivo y se cae durante la tercera fase (o fase de "reposo"), que dura de uno a cuatro meses. Hasta un 15 por ciento de los pelos están en esta fase en cualquier momento.

Algunos medicamentos pueden provocar pérdida de cabello al interferir con el ciclo normal del pelo.

#### Tipos de pérdida de cabello inducida por fármacos

La forma más común de pérdida de cabello inducida por fármacos se debe a la transición prematura de una cantidad elevada de folículos pilosos en fase activa de creciendo que pasan a la fase de reposo [7]. La caída del cabello es reconocible a los dos a tres meses de haber iniciado tratamiento con el medicamento que la provoca. Los pelos se caen desde la raíz, lo que resulta en una pérdida general de cabello, no se limita a un área determinada, y no avanza a calvicie ni deja parches descubiertos [8]. La gravedad del adelgazamiento del cabello en

estos casos depende del tipo y la dosis del medicamento, y de la sensibilidad del paciente al fármaco [9]. La buena noticia es que la pérdida de cabello en la mayoría de estos casos se revierte al identificar y discontinuar el fármaco. Sin embargo, se necesitan varios meses para que el pelo vuelva a su estado anterior, debido al desfase natural en el ciclo del pelo.

El segundo tipo de caída del cabello es casi exclusiva de los tratamientos contra el cáncer, como los medicamentos de la quimioterapia [11]. Estos tratamientos tienen efectos tóxicos directamente sobre los folículos pilosos que están en fase activa de crecimiento [12]. La pérdida de cabello comienza mucho

antes – entre una y tres semanas después de comenzar el medicamento - y se hace más evidente en uno o dos meses. Debido a que la mayoría de los pelos del cuero cabelludo están en fase activa la mayoría del tiempo, la pérdida de cabello resultante es extensa. Los folículos pilosos recomienzan su crecimiento normal a las varias semanas después de interrumpir el tratamiento [13]. Sin embargo, existe la posibilidad de que después del tratamiento el pelo cambie de color o se altere su textura.

Una lista de medicamentos comúnmente implicados en la pérdida de cabello se presenta en el siguiente cuadro.

#### Ejemplos de medicamento Asociados con la pérdida de pelo [14]

Grupos de medicamentos	Fármacos (ejemplo)
Antibióticos	etambutol (MYAMBUTOL) gentamicina (GENOPTIC, GENTAK) * nitrofurantoína (FURADANTIN, MACROBID)**
Hipocolesterolemiantes	colestiramina (PREVALIT) * fenofibrato (ANTARA, FENOGLIDE, LIPOFEN)** niacina (NIACOR, NIASPAN)**
Antidepresivos	amitriptilina (disponible en solo genérico) ** doxepina (SILENOR, ZONALON)** fluoxetina (PROZAC, SELFEMRA) * paroxetina (Paxil, Pexeva) *
Para la infección por hongos	clotrimazol (disponibles en solo genérico) fluconazol (DIFLUCAN) itraconazol (ONMEL, SPORANOX)* terbinafina (LAMISIL) **
Para el corazón y la hipertensión	captopril (disponible en solo genérico) * enalapril (KIT DE EPANED, VASOTEC) * fesoterodina (TOVIAZ) ** metoprolol (LOPRESSOR, TOPROL-XL) * propranolol (HEMANGEOL, Inderal, InnoPran XL) ramipril (ALTACE) *
Medicamentos hormonales	hormonas androgénicas masculinas (por ejemplo, la testosterona [ANDROGEL, FORTESTA, XIRON,]) ** anticonceptivos orales (por ejemplo, dienogest y valerato de estradiol [NATAZIA])
Inmunosupresores	leflunomida (ARAVA) ** esteroides (por ejemplo, prednisona [RAYOS]) **
Para la inflamación /el alivio de dolor	aspirina (DURLAZA) diclofenaco (CAMBIA, CATAFLAM, VOLTAREN) ibuprofeno (ADVIL, REPRESAIN, VICOPROFEN) indometacina (INDOCIN, TIVORBEX) ** naproxeno (ALEVE, ANAPROX, EC-NAPROSYN, NAPRELAN)
Para la infección viral	cidofovir (disponible en solo genérico) indinavir (Crixivan)

Nota: Esta lista de los grupos de fármacos no es exhaustiva. Los medicamentos especificados son sólo ejemplos. Puede buscar en la página web DailyMed en [dailymed.nlm.nih.gov](http://dailymed.nlm.nih.gov) para ver los efectos secundarios de pérdida de cabello relacionados con cada medicamento que está tomando.

\* Uso Limitado

\*\* No utilizar

#### Diagnóstico y tratamiento

No existe una prueba estándar para identificar si un medicamento en particular está detrás de la pérdida de cabello, pero usted puede identificar si la ha podido causar un fármaco, basándose en el momento en que comenzó a tomar el fármaco, y cuando comenzó la caída del cabello, cuando su proveedor de servicios de salud descarte otras causas no relacionadas con el

medicamento [15].

La pérdida de cabello a menudo se detiene sola a los cuatro o seis meses de haber suspendido el medicamento [16], sin ningún que ningún otro tratamiento sea necesario. Este es el método más seguro para el manejo de la pérdida de cabello inducida por fármacos. Para los pacientes con pérdida de cabello persistente

que no mejora tras la interrupción del fármaco que la provoca, algunos médicos recomiendan la utilización tópica de minoxidil, que es de venta libre (Rogaine, THEROXIDIL) y está disponible en concentraciones de 2 y 5 por ciento.[17] Sin embargo, minoxidil no se ha estudiado adecuadamente, ni ha sido aprobado específicamente para los pacientes con pérdida de cabello inducida por fármacos, por lo cual desaconsejamos este tratamiento.

Ningún fármaco puede prevenir la pérdida de cabello causada por la quimioterapia. La FDA aprobó recientemente un dispositivo de "enfriamiento de cuero cabelludo" para reducir la probabilidad de alopecia inducida por quimioterapia en mujeres con cáncer de mama [18]. Estos dispositivos reducen el flujo sanguíneo a los folículos pilosos, aparentemente haciendo más difícil que los medicamentos de la quimioterapia los dañen [19]. Debido a que pasarán años hasta que se establezca su eficacia a largo plazo y se determine la seguridad de estos dispositivos, es demasiado pronto para recomendar su uso.

### Qué puede hacer

Para el pelo sano, evitar el estrés, el tratamiento de cualquier enfermedad subyacente y comer sanamente, alimentos nutritivos con cantidades adecuadas de proteínas, vitaminas, hierro y zinc.

Si sospecha que su pérdida de cabello es debida a un medicamento, consulte con su proveedor de salud. Antes de la consulta, prepare un informe detallado de todos los medicamentos que haya tomado o haya estado tomando durante los cuatro meses de la pérdida inicial de cabello [20].

Evite los productos no aprobados por la FDA para el tratamiento de la pérdida del cabello, ya que no se ha comprobado su eficacia y probablemente tienen efectos secundarios.

### Referencias

- Harrison S, Bergfeld W. Diffuse hair loss: Its triggers and management. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(6):361-367.
- Bergfeld WF, Mulinari-Brenner F. Shedding: How to manage a common cause of hair loss. *Cleve Clin J Med.* 2001;68(3):256-261.
- Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, Shapiro J. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: Part I. History and clinical examination. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(3):415.e1-415.e15.
- Bergfeld WF, Mulinari-Brenner F. Shedding: How to manage a common cause of hair loss. *Cleve Clin J Med.* 2001;68(3):256-261.
- Patel S, Tosti A. An overview of management of drug-induced hair and nail disorders. *Clin Pract.* 2014;11(3):327-339.
- Lesiak K, Bartlett JR, Frieling GW. Drug-induced alopecia. In: *Cutaneous Drug Eruptions.* London: Springer; 2015: 215-227.
- Harrison S, Bergfeld W. Diffuse hair loss: Its triggers and management. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(6):361-367.
- Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, Shapiro J. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: Part I. History and clinical examination. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(3):415.e1-415.e15.
- Patel S, Tosti A. An overview of management of drug-induced hair and nail disorders. *Clin Pract.* 2014;11(3):327-339.
- Ibid.
- Tosti A, Pazzaglia M. Drug reactions affecting hair: Diagnosis. *Dermatol Clin.* 2007;25(2):223-231.
- Lesiak K, Bartlett JR, Frieling GW. Drug-induced alopecia. In: *Cutaneous Drug Eruptions.* London: Springer; 2015:215-227.
- Ibid.
- Tosti A, Pazzaglia M. Drug reactions affecting hair: Diagnosis. *Dermatol Clin.* 2007;25(2):223-231.
- Patel M, Harrison S, Sinclair R. Drugs and hair loss. *Dermatol Clin.* 2013;31(1):67-73.
- Lesiak K, Bartlett JR, Frieling GW. Drug-induced alopecia. In: *Cutaneous Drug Eruptions.* London: Springer; 2015:215-227.
- Ibid.
- Food and Drug Administration. Letter to Dignitana AB, re. DigniCa Scalp Cooling System. December 8, 2015. [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf15/den150010.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/den150010.pdf). Accessed April 12, 2016.
- Patel S, Tosti A. An overview of management of drug-induced hair and nail disorders. *Clin Pract.* 2014;11(3):327-339.
- Lesiak K, Bartlett JR, Frieling GW. Drug-induced alopecia. In: *Cutaneous Drug Eruptions.* London: Springer; 2015:215-227.

## ¿El ensayo SPRINT cambia nuestro enfoque sobre los objetivos de la tensión arterial?

*(Does Sprint change our approach to blood pressure targets?)*

*Therapeutics Initiative number 98, abril 2016*

<http://www.ti.ubc.ca/2016/04/07/98-sprint-change-approach-blood-pressure-targets/>

Traducido por Juan Erviti

En *Therapeutics Letter* n° 82 [1] se resumió la evidencia de la revisión Cochrane titulada *Objetivos del tratamiento de la presión arterial en la hipertensión* [2]. La revisión Cochrane se basó en 7 ensayos controlados aleatorizados (ECA) diseñados para evaluar los objetivos de tensión que estaban vigentes en octubre de 2008. La conclusión fue que "el tratamiento de los pacientes para alcanzar objetivos de tensión arterial más bajos de los habituales ( $\leq 140$ -160/90-100 mmHg) no reduce la mortalidad ni la morbilidad".

### SPRINT

En septiembre de 2015, el ensayo *Systolic blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)* supuso un nuevo estudio que evaluaba los objetivos de tensión arterial. Se finalizó anticipadamente por los beneficios observados. Sus resultados se publicaron en noviembre de 2015 [3]. El ensayo SPRINT asignó

aleatoriamente 9361 personas con una TA sistólica de 130 mmHg o mayor y riesgo cardiovascular elevado (pero sin diabetes ni ictus previo) a un objetivo de TA sistólica de <120 mmHg, o bien, a un objetivo estándar de <140 mmHg. Fue un ensayo abierto realizado en 102 centros. La TA media alcanzada al cabo de un año en el grupo de objetivo bajo fue 121/69 frente a 136/76 mmHg en el grupo con objetivo estándar. En número medio de antihipertensivos en el grupo de objetivo bajo de TA fue de 2,8, frente a 1,8 en el grupo con objetivo de TA estándar.

### Beneficios

Después de una duración media de 3,3 años, la incidencia en la variable principal (variable compuesta de infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, ictus, insuficiencia cardíaca descompensada o muerte de origen cardiovascular) fue inferior en el grupo de objetivo bajo de TA, 5,2% frente a 6,8% en el

grupo con objetivo estándar de TA, RR 0,76 (0,65-0,90), RRA 1,6%, NNT 63 tras 3,3 años.

### Daños

Las reacciones adversas graves (RAG) específicas clasificadas como “probablemente” o “seguramente” relacionadas con la intervención **se incrementaron en el grupo de objetivo bajo de TA**, 4,7% frente a 2,5% en el grupo de objetivo estándar de TA, RR 1,87 (1,50-2,33), IRA 2,2%, NNTH 46 tras 3,3 años. Esto se debió principalmente a un incremento absoluto del 1,2% en daño renal agudo o fallo renal en el grupo de objetivo bajo de TA.

### Efecto global

Las reacciones adversas graves se definieron como aquellas fatales, amenazantes para la vida, las que produjeron una discapacidad clínicamente significativa o persistente, o aquellos eventos que conllevaron una hospitalización o prolongación de la misma. El número de personas con una o más reacciones adversas graves fue numéricamente superior en el grupo de objetivos bajos de TA, 38,3% frente a 37,1% en el grupo de objetivo estándar, RR 1,03 (0,98-1,09). Sin embargo, las muertes fueron significativamente menores en el grupo de objetivos bajos de TA, 3,3% frente a 4,5% en el grupo de objetivos estándar, RR 0,74 (0,60-0,91), RRA 1,2%. Estos dos hallazgos son difícilmente conciliables, en tanto que ello significa que el número de personas con efectos adversos graves no fatales fue significativamente superior en el grupo de objetivos bajos de TA, 35,0% frente al 32,6% en el grupo estándar, RR 1,07 (1,02-1,14), IRA 2,4%.

### Riesgo de sesgo

Debido a que el diseño del estudio era la consecución de determinados objetivos de TA, los investigadores no pudieron estar cegados al tratamiento de los pacientes. Esto conlleva en un alto riesgo de sesgo de realización y detección. El sesgo de realización significa que los médicos más preocupados por sus pacientes tratan de forma preferente al grupo de objetivos bajos de TA. El sesgo de detección significa que los investigadores verifican los resultados de modo que favorezcan al grupo de objetivos bajos de TA. Una prueba de la presencia de estos sesgos en el ensayo SPRINT es que la diferencia media de TA observada entre los dos grupos fue de 15/7 mmHg, mucho mayor de lo esperado entre dos grupos en los que la diferencia del número medio de antihipertensivos utilizados es de uno (2,8 frente a 1,8). La reducción de TA media que produce un antihipertensivo en monoterapia se ha estudiado extensamente y se estima en torno a 8/5 mmHg [4-7].

La finalización anticipada del estudio también añade un riesgo de sesgo adicional a favor del grupo de objetivos bajos de TA [8]. Ello tiende a exagerar los beneficios e infravalorar los daños descritos anteriormente. Entendemos que la variable menos susceptible al riesgo de sesgo es la incidencia de efectos adversos graves totales porque los investigadores no reconocen esta variable como importante a la hora de valorar los beneficios y daños de una intervención.

### Implicancias clínicas del ensayo SPRINT

La mayor parte de los editoriales y comentarios sobre el ensayo SPRINT han realizado una valoración positiva y han recomendado que los objetivos de TA deberían ser más bajos como resultado de los hallazgos de este ensayo. Estos

comentarios han ignorado el hecho de que los individuos que experimentaron al menos una reacción adversa grave fue numéricamente mayor en el grupo de objetivos bajos de TA. Ninguno de estos comentarios ha recogido la globalidad de la evidencia disponible sobre el ensayo SPRINT.

### Revisión sistemática

Una relevante revisión Cochrane cuenta con el objetivo de determinar si hay una reducción de la mortalidad total y morbilidad asociada al tratamiento de la TA orientado a la consecución de “objetivos bajos” ( $\leq 135/85$  mmHg) en comparación con “objetivos estándar” ( $\leq 140-160/90-100$  mmHg) en el manejo de pacientes hipertensos. Se publicó por primera vez en 2009 y en estos momentos se está actualizando. Además del ensayo SPRINT, se han incluido dos ensayos más de gran tamaño, ACCORD y SPS3 [9,10]. En la revisión actualizada los datos de mortalidad de los 11 ECAs ( $n=38.584$ ) indican que los objetivos de TA más bajos no reducen la mortalidad total, RR 0,95 (0,86-1,05). Es más, este análisis demuestra que los datos de mortalidad del ensayo SPRINT son discordantes con el resto de ensayos. En un análisis de sensibilidad que prescinde del ensayo SPRINT, el RR de mortalidad total con los restantes 10 ECAs ( $n=29.223$ ) se incrementa a 1,03 (0,92-1,05). Desafortunadamente, tan solo 3 de los 11 ECAs publican los datos de efectos adversos graves totales. En estos 3 ECAs ( $n=14.432$ ), los efectos adversos graves totales no disminuyeron en el grupo de objetivos bajos de TA, RR 1,03 (0,99-1,08).

### Otras revisiones sistemática no Cochrane

Las revisiones sistemáticas que combinan todos los ECAs que comparan los objetivos más intensivos de TA frente a los menos intensivos [11,12] son engañosas y no deberían usarse como una fuente de evidencia que apoye la consecución de objetivos bajos de TA. Estas revisiones incluyen ensayos con objetivos marcadamente diferentes como, por ejemplo, un ensayo que compara un objetivo de TA  $<150/85$  con  $<180/105$  mmHg [13].

### Conclusiones

- A fecha de hoy, la consecución de objetivos bajos de TA ( $\leq 135/85$  mmHg) no ha demostrado reducir la mortalidad ni los eventos graves totales en comparación con el objetivo estándar de TA ( $\leq 140-160/90-100$  mmHg).
- El análisis cuidadoso del ensayo SPRINT revela que los beneficios de un objetivo de TA más bajo en pacientes no diabéticos de alto riesgo no compensa los daños ocasionados.
- La revisión crítica de las revisiones sistemáticas y las publicaciones de los ensayos clínicos a menudo llevan a diferentes interpretaciones y conclusiones de lo que aparentan inicialmente.

TA = tensión arterial

ECA = ensayo clínico aleatorio

RAG = reacciones adversas graves

RR = riesgo relativo, razón de riesgos

RRA = reducción del riesgo absoluto

IRA = incremento del riesgo absoluto

NNT = número necesario de pacientes a tratar para prevenir un evento

NNTH = número necesario de pacientes a tratar para ocasionar un evento adverso.

El borrador de este artículo fue enviado para su revisión a 75 expertos y médicos de atención primaria con el objeto de corregir cualquier imprecisión y asegurar que la información fuera concisa y relevante para los clínicos.

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

#### Referencias

1. Therapeutics Initiative. Clinical hypertension pearls from the Cochrane Library. *Therapeutics Letter*. Jul-Aug, 2011; 82:1-2. [Letter #82]
2. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004349. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub2.
3. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Eng J Med*. 2015; 373: 2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
4. Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD003823. DOI: 10.1002/14651858.CD003823.pub2.
5. Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD003822. DOI: 10.1002/14651858.CD003822.pub2.
6. Wong GWK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of nonselective beta-blockers for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD007452. DOI: 10.1002/14651858.CD007452.pub2.
7. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD003824. DOI: 10.1002/14651858.CD003824.pub2.
8. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010;303(12):1180-87. DOI: 10.1001/jama.2010.310.
9. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 2010;362(17):1575-85. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286.
10. SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382(9891):507-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1.
11. Lv JC, Neal B, Ehteshami P, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012; 9(8):e1001293. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001293.
12. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10017):435-43. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001293.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit Med J*. 1998; 317(7160):703-13. DOI: 10.1136/bmj.317.7160.703.

#### Eficacia comparada de los inhibidores de la bomba de protones (*Comparative effectiveness of proton pump inhibitors*) *Therapeutics Letter*, 99, junio 2016

<http://www.ti.ubc.ca/2016/06/28/99-comparative-effectiveness-proton-pump-inhibitors/>

Traducido por Juan Erviti

En seis números anteriores de *Therapeutics Letter* se ofreció información sobre los beneficios y riesgos de distintos inhibidores de la bomba de protones (IBP) [1-6]. Estos fármacos inhiben de forma irreversible la bomba H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPasa gástrica (bomba de protones) a nivel del estómago. Inhiben tanto la secreción basal como la resultante del estímulo de la bomba y se utilizan en una serie de situaciones clínicas: enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), esofagitis por reflujo, úlcera péptica (UP) y síntomas relacionados con la acidez estomacal como el ardor de estómago y la indigestión.

#### ¿Hay diferencias importantes entre los distintos fármacos de esta clase?

Hemos realizado dos revisiones sistemáticas para comparar la eficacia y seguridad de distintos IBP, una en pacientes con ERGE sintomática y otra en pacientes con UP. Se hizo una búsqueda bibliográfica hasta marzo de 2014 de todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) relevantes. Se seleccionaron los ECA que comparaban dos o más IBPs con un seguimiento mínimo de 4 semanas. Encontramos 38 ECAs en pacientes con ERGE y 25 ECAs en pacientes con UP. Se extrajeron los 63 ECAs y se leyeron de forma crítica. La lectura crítica incluyó la evaluación del riesgo de sesgo en cada ECA.

#### Ensayos comparativos de IBPs en pacientes adultos con ERGE sintomática

En base a 26 ECAs con 23.789 pacientes en total, el esomeprazol no presentó diferencias respecto a otros IBPs en la mayoría de las variables: tiempo hasta la resolución de síntomas, mortalidad, efectos adversos graves, abandono por efectos adversos y pacientes con al menos un efecto adverso.<sup>7</sup> No se publicaron resultados en puntuación de calidad de vida. Según los 13 ECAs que incluyeron 7.532 pacientes en total, el lansoprazol no mostró diferencias significativas respecto a otros IBPs en la mayor parte de las variables: resolución completa de los síntomas, alivio del dolor retroesternal, alivio de la disfagia, tiempo hasta el inicio de la resolución de síntomas, curación endoscópica de la esofagitis, recurrencia o recidiva de los síntomas, mortalidad, efectos adversos graves, abandono por efectos adversos graves y pacientes con al menos una reacción adversa [7]. No se publicaron resultados en puntuación de calidad de vida.

#### Ensayos comparativos de IBPs en adultos con UP sintomática

Según los datos de 6 ECAs que incluyeron 1753 pacientes, el esomeprazol no fue significativamente diferente de otros IBPs en la mayor parte de las variables: alivio del ardor, alivio del dolor epigástrico, curación endoscópica de la úlcera, mortalidad, reacciones adversas graves, abandono por efectos adversos, pacientes con al menos una reacción adversa o alguna reacción adversa específica. No se publicaron resultados sobre la eficacia en la resolución completa de los síntomas, tiempo hasta el inicio de la resolución de síntomas, recurrencia o recidiva de los

síntomas ni en la puntuación de la calidad de vida. No hubo diferencias entre omeprazol y esomeprazol en la eficacia de la erradicación de *H. pylori* tras 6-8 semanas de tratamiento [7].

Según los datos de 19 ECAs que incluyeron 3649 pacientes, el lansoprazol no fue significativamente diferente de otros IBPs en la mayor parte de las variables: erradicación de *H. pylori*, mortalidad, reacciones adversas graves, abandono por reacciones adversas y pacientes con al menos una reacción adversa. No se publicaron datos de los resultados en la resolución completa de síntomas, tiempo hasta el inicio de la resolución de síntomas, recurrencia o recidiva de los síntomas ni en la puntuación de la calidad de vida [7].

### Evaluación del riesgo de sesgo global

Los ECAs siguen siendo nuestra mejor fuente de evidencia pero desafortunadamente pueden estar sesgados [8]. Los sesgos de selección se producen cuando la aleatorización y la asignación de los pacientes al grupo en tratamiento se ven comprometidas. También pueden ocurrir sesgos de detección y realización si los pacientes, investigadores y evaluadores de los resultados no son ciegos al tratamiento de cada grupo. Los sesgos de descripción selectiva de los resultados se dan cuando los investigadores solo muestran los datos que les interesan y si los ensayos con resultados positivos se publican pero no así aquellos con resultados negativos [9].

Los 63 ECAs incluidos en estas revisiones tuvieron un alto riesgo de sesgo de selección, realización, detección y publicación selectiva. Por tanto, las pocas diferencias significativas encontradas probablemente sean debidas a los sesgos existentes. Además, las diferencias encontradas fueron pequeñas y sin relevancia clínica [7].

### Aplicabilidad de la evidencia

La mayor parte de los estudios eran de corta duración (8-12 semanas) y se excluyeron a los pacientes con complicaciones o comorbilidades, por lo que los resultados son aplicables fundamentalmente a una población relativamente sana tratada durante poco tiempo [7].

### ¿Cuál es la proporción de pacientes tratados con IBPs que se beneficiará del tratamiento?

La mayor parte de los pacientes (60% a 85%) con ERGE experimentaron un alivio sintomático del ardor a las 4-8 semanas. En general, las tasas de respuesta sintomática fueron menores en pacientes con UP comparados con los diagnosticados de ERGE. La proporción de erradicación de *H. pylori* en pacientes con UP a las 6-8 semanas fue del 76%-85%. La curación endoscópica a las 4-8 semanas se produjo en el 66%-82% de los pacientes con ERGE o UP. Hay una amplia variación en la mediana del tiempo hasta el inicio de la resolución de los síntomas, que va desde 1 hasta 9 días en pacientes con ERGE [7].

### Seguridad comparada global de los IBPs

En estos ECAs de corta duración que comparan distintos IBPs se ha infranotificado los daños de estos fármacos. No se han realizado ECAs de más duración que comparen distintos IBPs en cuanto a la incidencia de efectos adversos. Según datos de estudios observacionales, el uso de IBPs se asocia a un incremento del riesgo de los siguientes eventos adversos: infecciones entéricas (ej: *C. difficile*), peritonitis bacteriana

espontánea, neumonía nosocomial o comunitaria, fracturas, hipomagnesemia, nefritis intersticial aguda, déficit de hierro y vitamina B<sub>12</sub> [10.11]. También existe preocupación sobre el posible desarrollo de pólipos gástricos, cáncer gástrico, carcinoide y cáncer colorrectal asociados al uso de IBPs a largo plazo [1].

### ¿Hay diferencias en coste entre los IBPs?

En la tabla de abajo se muestra la amplia variación de los costes de los IBPs en British Columbia.

Nombre genérico	Nombre de marca	Dosis (mg)	Costo por píldora \$ Canadienses
Esomeprazole	Nexium	20	0.57
		40	0.57
Lansoprazole	Prevacid	15	0.43
		30	0.43
Lansoprazole	Prevacid	15	2.15
		30	2.15
Omeprazole	Losec	10	0.88
		20	0.44
Pantoprazole sodium	Pantoloc	20	1.38
		40	0.39
Pantoprazole magnesium	Tecta	40	0.20
Rabeprazole	Pariet	10	0.13
		20	0.26
Dexlansoprazole	Dexilant	30	2.38
		60	2.38

### Conclusiones

- En la actualidad no hay ninguna evidencia obtenida de ECAs convincente que sugiera que un IBP es preferible respecto a otro para el tratamiento de los síntomas de la ERGE o UP, o para la curación de la esofagitis confirmada endoscópicamente.
- La evaluación del riesgo de sesgo de los 63 ECAs incluidos muestra un alto riesgo de selección, realización, detección y publicación de información selectiva.
- No hay ECAs a largo plazo que comparen directamente distintos IBPs específicamente diseñados para evaluar la incidencia de efectos adversos ocasionados por estos fármacos.
- Los estudios observacionales sugieren que el uso a largo plazo de los IBPs se asocia con una serie de efectos adversos graves.
- El coste de algunos IBPs es unas 10 veces superior a otros.

El borrador de este artículo fue enviado para su revisión a 65 expertos y médicos de atención primaria con el objeto de corregir cualquier imprecisión y asegurar que la información fuera concisa y relevante para los clínicos.

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

### Referencias

1. Therapeutics Initiative. Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Therapeutics Letter. 1994 (December); 3:1-2.
2. Therapeutics Initiative. Review and Update. Therapeutics Letter. 1995 (September); 9:1-2.

3. Therapeutics Initiative. New Drugs. Therapeutics Letter. 1996 (March-April); 13:1-2.
4. Therapeutics Initiative. Review and Update 1996. Therapeutics Letter. 1996 (November-December); 16:1-2.
5. Therapeutics Initiative. New Drugs IV. Therapeutics Letter. 1998 (September-October); 26:1-2.
6. Therapeutics Initiative. Do Single Stereoisomer Drugs Provide Value? Therapeutics Letter. 2002 (June-September); 45:1-2.
7. Therapeutics Initiative. A systematic review of the comparative effectiveness of proton pump inhibitors for the treatment of adult patients with gastroesophageal reflux disease or peptic ulcer disease. 2016; British Columbia Ministry of Health, Pharmaceutical Services Division. <http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/health-drugcoverage/pharmacare/derp-ppi.pdf> (Accessed June 1, 2016)
8. Savovic J, Jones HE, Altman DG et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2012;157(6):429-38. DOI:10.7326/0003-4819-157-6-201209180-00537
9. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(3):252-60. DOI:10.1056/NEJMsa065779
10. Provincial Academic Detailing. Proton Pump Inhibitors. <http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professionalresources/pad-service/proton-pump-inhibitors> (accessed March 2016)
11. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(3):443-54. DOI:10.1016/j.bpg.2013.06.001

### Se cuestionan los fundamentos de la aprobación de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos

(Questioning the basis of approval for non-insulin glucose lowering drugs)

Therapeutics Letter número 100, Septiembre 2016

<http://www.ti.ubc.ca/2016/09/16/100-questioning-basis-approval-non-insulin-glucose-lowering-drugs/>

Traducido por Juan Erviti

Los hipoglucemiantes se prescriben habitualmente en *British Columbia* y el 44% de los adultos con diabetes tipo 2 reciben más de un fármaco (ver Tabla). El gasto anual de los hipoglucemiantes no insulínicos en Canadá fue de 748 millones de dólares en 2013 [1]. Cuando se toman estos medicamentos la asunción subyacente no probada es que al reducir la glucemia se evitan las complicaciones de la diabetes: muerte prematura, infarto de miocardio, ictus, amputaciones, neuropatía, fallo renal y ceguera. Este número documenta que la aprobación de nuevos fármacos no se basa en resultados clínicamente importantes.

#### ¿Cómo evalúa Health Canada (Agencia Canadiense del Medicamento) los fármacos hipoglucemiantes no insulínicos?

En 2007 *Health Canada* promulgó la siguiente directriz para los ensayos clínicos en diabetes tipo 2: “*las Guías de Práctica Clínica garantizan el mejor nivel de cuidado basado en el conocimiento actual y el consenso de las comunidades médica y científica. Desde un punto de vista regulatorio, Estas son unas de las medidas frente a las que se evalúa la seguridad de los individuos durante la revisión de las solicitudes de realización de ensayos clínicos*” [2]. *Health Canada* mantiene que el seguimiento de las directrices de la Asociación Canadiense de Diabetes (ACD) “*contribuirá a la seguridad de los individuos*” y hace énfasis en la conveniencia de “*un manejo más agresivo de la diabetes tipo 2... encaminado a alcanzar objetivos glucémicos tan cercanos a la normalidad como sea posible, y tan pronto como sea posible, con la consecución del objetivo de HbA1c en 6-12 meses*” [2].

Bajo estas premisas, los fármacos hipoglucemiantes no insulínicos autorizados desde 2007 incluyen (por fecha de autorización): sitagliptina (Januvia), saxagliptina (Onglyza), liraglutida (Victoza), exenatida (Byetta), linagliptina (Trajenta), alogliptina (Nesina), canagliflozina (Invokana), dapagliflozina (Forxiga), albiglutida (Eperzan), empagliflozina (Jardiance), dulaglutida (Trulicity) y exenatida de liberación sostenida (Bydureon) [3].

En la página web de *Health Canada* se explicita la interpretación que realizan de los beneficios y riesgos de las terapias farmacológicas que “*reflejan la información a disposición de los*

*reguladores de Health Canada en el momento de la toma de decisiones*” [3,4]. Por ejemplo, *Health Canada* afirma que la valoración de la eficacia de liraglutida (Victoza) se fundamentó en dos estudios de 26 semanas de duración cuya variable principal fue el cambio en la HbA1c desde el valor basal [4]. La revisión de *Health Canada* sobre la seguridad identificó las siguientes señales: hiperplasia de células C tiroideas, cáncer de células C tiroideas (estudios en animales), aumento de la frecuencia cardiaca, prolongación del intervalo PR, pancreatitis, hipoglucemia, efectos adversos gastrointestinales, inmunogenicidad y reacciones locales por la inyección [4]. *Health Canada* autorizó la liraglutida en 2010 haciendo constar que “*Dada la incertidumbre respecto al riesgo en humanos de CMT (cáncer medular de tiroides) se consideró rechazar este producto; sin embargo, el beneficio clínico de Victoza® como primer fármaco de una nueva clase de medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 debería tenerse en cuenta también y se juzgó como útil a pesar de los riesgos desconocidos en humanos. Aunque en Canadá hay distintos medicamentos comercializados para el tratamiento de la diabetes tipo 2, todavía hay muchos pacientes con diabetes tipo 2 (45% en EEUU) que no alcanzan los objetivos de HbA1c (<7%), lo que indica que todavía hay una necesidad no cubierta de nuevos medicamentos*” [4].

#### ¿Cuáles son los beneficios y daños potenciales de un “enfoque más agresivo de la diabetes tipo 2”?

Una revisión sistemática Cochrane publicada en 2013 identificó 28 ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECA) en los que 18.717 participantes se aleatorizaron a un control intensivo y 16.195 se aleatorizaron a un control convencional de la glucemia [5]. Esta revisión incluyó estudios que han sido interpretados habitualmente por las guías actuales como evidencia de apoyo a los objetivos glucémicos [6-8]. Dos ECAs que aportan la mayor parte de los datos tenían por objetivo una HbA1c<7% con un control intensivo de la glucemia: ADVANCE [7] (seguimiento de 5 años) y ACCORD [8] (seguimiento de 3,5 años). La revisión Cochrane encontró que las variables clínicas clave no mejoraron tras un control intensivo de la glucemia. Entre ellas, destaca la mortalidad total (RR 1,00 IC95% 0,92-1,08), mortalidad cardiovascular (RR 1,06 IC95% 0,94-1,21), ictus no fatal (RR

1,00 IC95% 0,84-1,19) y enfermedad renal terminal (RR 0,87 IC95% 0,71-1,06) [5]. Se encontraron reducciones marginales en el riesgo de amputación de extremidades inferiores (RR 0,65 IC95% 0,45-0,94); RRA 0,4% y de infarto de miocardio no fatal (RR 0,87 IC95% 0,77-0,98); RRA 0,7% [5]. Los revisores calificaron esta evidencia como no concluyente dado el riesgo de sesgo de los ECAs y la limitada cantidad de datos para la mayor parte de las variables. Al mismo tiempo, el control intensivo de la glucemia incrementó significativamente los eventos adversos graves (RR 1,06 IC95% 1,02-1,10); IRA 1,4% y la hipoglucemia grave (que requirió asistencia por otra persona) (RR 2,18 IC95% 1,53-3,11); IRA 3,5%) [5].

### ¿Es sensata la visión actual de los reguladores sobre la seguridad cardiovascular?

En 2008 la FDA convocó a varios asesores para debatir sobre la seguridad cardiovascular de los hipoglucemiantes en pacientes con diabetes tipo 2 [9]. Ahora, antes de la aprobación del fármaco, se debe presentar a los reguladores evidencia que excluya que el nuevo fármaco incrementa el riesgo cardiovascular en un 80% o más (definido como mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ictus,  $\pm$  hospitalización por angina inestable) [10]. Después de la aprobación, se requiere un único estudio fase 4 post-autorización que excluya un incremento del riesgo relativo del 30% o superior [10]. No se requiere demostrar un beneficio cardiovascular para la autorización o para que un fármaco permanezca en el mercado.

Se han publicado ensayos en fase 4 con saxagliptina, alogliptina, sitagliptina, empagliflocina y liraglutida [11-15]. Normalmente estos ensayos cumplen con el requisito regulatorio de excluir un incremento del 30% del riesgo relativo cardiovascular [11-15]. Cada ensayo compara los efectos del fármaco nuevo frente a placebo cuando ambos se añaden a la terapia habitual y se permite la modificación de los hipoglucemiantes de base a lo largo del ensayo, según los valores no cegados de HbA1c [11-15]. La FDA hace el siguiente apunte sobre este diseño: “*se limita la capacidad de discernir si los efectos beneficiosos y perjudiciales son debidos al agente investigado o al resto de fármacos hipoglucemiantes*” [16]. Estos ensayos deben interpretarse con cautela, teniendo en cuenta la incertidumbre existente sobre los cardiovasculares de la terapia habitual [17].

Es más, el enfoque de la seguridad cardiovascular podría tener como consecuencia que otros efectos relevantes de los fármacos dejen de estudiarse. Sirva como ejemplo de ello un informe de la CDA que dice: “*la diabetes es la causa principal de ceguera, enfermedad renal terminal y amputación no traumática en adultos canadienses*” [18]. En 2014, después de haberse rechazado inicialmente, Health Canada aprobó la canagliflozina (Invokana) fundamentando su decisión disminuía los niveles de HbA1c a pesar de que el fármaco incrementaba las amputaciones no traumáticas: “un aparente riesgo atribuible a Invokana de, aproximadamente, un caso por cada 480 pacientes tratados durante un año” [19].

### Conclusiones

- Los fármacos hipoglucemiantes, ampliamente prescritos para personas con diabetes tipo 2, se han autorizado en Canadá sin evidencia de que reduzcan la mortalidad o la morbilidad principal.

- La evidencia de mejor calidad no apoya la afirmación de Health Canada de que el descenso intensivo de glucemia en personas con diabetes tipo 2 “contribuirá a la seguridad de los individuos”.
- Es necesario replantear el marco regulatorio actual de los fármacos hipoglucemiantes, que fundamenta sus beneficios en la reducción de la HbA1c y sus daños en no incrementar el riesgo cardiovascular.

El borrador de este artículo fue enviado para su revisión a 65 expertos y médicos de atención primaria con el objeto de corregir cualquier imprecisión y asegurar que la información fuera concisa y relevante para los clínicos.

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

### Referencias

1. Morgan S, Smolina K, Mooney D, et al. The Canadian Rx atlas. 3rd Edition. Vancouver (BC): UBC Centre for Health Services and Policy Research; Dec 2013. [Internet]. Accessed February 26, 2016. Available from: <http://chspr.ubc.ca/>
2. Health Canada. Drugs and Health Products. Guidance for Industry: Standards for Clinical Trials in Type 2 Diabetes in Canada. September 24, 2007. [Internet]. Accessed February 8, 2016. Available from: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clin/type2\\_diab-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clin/type2_diab-eng.php)
3. Health Canada. Drugs and Health Products. Summary Basis of Decision (SBD) Documents: Drugs. [Internet]. Accessed February 8, 2016. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/index-eng.php>
4. Health Canada. Drugs and Health Products; Summary Basis of Decision (SBD) for Victoza. October 26, 2010. [Internet]. Accessed February 8, 2016. Available from: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbdsmd/drug-med/sbd\\_smd\\_2010\\_victoza\\_119928-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbdsmd/drug-med/sbd_smd_2010_victoza_119928-eng.php)
5. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2013; Issue 11. Art. No.:CD008143. [Internet]. Accessed February 8, 2016. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008143.pub3/full>
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352(9131):837-53. [Erratum appears in Lancet 1999 Aug 14;354(9178):602]
7. ADVANCE Collaborative Group. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358(24):2560-2572
8. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358(24):2545-2559
9. U.S. Food and Drug Administration. 2008 Meeting Documents. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. July 1 and 2, 2008. [Internet]. Accessed February 8, 2016. Available from: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder08.html#Endocrinologic Metabolic](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder08.html#Endocrinologic%20Metabolic)

10. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. [Internet]. December 2008. Accessed February 8, 2016. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>
11. Scirica DM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(14):1317-26
12. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(14):1327-35
13. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(3):232-42
14. Zinman B, Warner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jul 28;375(4):311-22
16. U.S Food and Drug Administration. CDER 2008 Meeting Documents. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. July 1 and 2, 2008. FDA Briefing Material. [Internet]. Accessed February 8, 2016. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4368b1-00-FDA-index.htm>
17. Bolen S, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes Medications for Adults with Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 173. AHRQ Publication No.16-EHC013-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; April 2016. [Internet]. Accessed August 30, 2016. Available from: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/607/2215/diabetes-update-2016-report.pdf>
18. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines. *Can J Diabetes* 2013;37:S1-S212.
19. Health Canada. Drugs and Health Products; Summary Basis of Decision (SBD) for Invokana. August 26, 2014. [Internet]. Accessed February 8, 2016. Available from: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2014\\_invokana-157505-eng.php#sbd](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_invokana-157505-eng.php#sbd)

### **Marihuana medicinal: técnicas para garantizar su uso seguro.** (*Medical marijuana: tips for ensuring safer use*)

Kate O'Rourke

*Pharmacy Practice News*, 6 de julio, 2016

<http://www.pharmacypracticenews.com/Policy/Article/07-16/Medical-Marijuana-Tips-for-Ensuring-Safer-Use/36965/ses=ogst>

Traducido por Salud y Fármacos

La marihuana medicinal está ganando terreno, pero su mal manejo en pacientes con cáncer podría tener consecuencias nefastas, advirtió la doctora en farmacia Lisa Holle, durante la asamblea anual de la Asociación de Farmacia Hematología / Oncología de 2016.

El primer paso para garantizar su uso seguro y apropiado es ser consciente de la situación legal y reglamentaria de la marihuana medicinal, anotó la Dra. Holle, profesora asistente de la facultad de farmacia de la Universidad de Connecticut en Storrs. Veinticinco estados, además de Washington DC y Guam, han legalizado la marihuana medicinal para condiciones y enfermedades que varían de estado a estado. El cáncer es una de las condiciones incluidas en todos ellos, pero la evidencia es limitada. (Una ley federal de 1970 que clasifica la marihuana como una droga ilegal - Clase I- hace que sea extremadamente difícil investigar el uso del cannabis)

El estado de la Dra. Holle, Connecticut, es uno de los tres que requieren la presencia de un farmacéutico en el dispensario de marihuana medicinal; Minnesota y Nueva York son los otros dos. En cuanto a cómo se prescribe en realidad no se prescribe: "Los médicos no pueden recetar marihuana porque es una droga de Clase I," explicó. "Sólo pueden certificar que han aprobado que un paciente la utilice". Si un paciente tiene cáncer, él o ella puede recibir la marihuana, y los certificadores no necesitan especificar si se va a utilizar para el dolor u otro efecto secundario, añadió. Los pacientes certificados reciben una tarjeta de marihuana medicinal que pueden llevar a un dispensario, y la mayoría de los pacientes serán certificados para recibir la cantidad máxima permisible que establece el estado.

La Dra. Holle dijo que tiene varios pacientes con cáncer que utilizan con éxito la marihuana medicinal bajo estas condiciones, y trabaja con farmacéuticos que la dispensan para asegurar que los pacientes saben cómo acceder a ella y están siendo monitoreados adecuadamente.

"Tengo pacientes que nunca hubiera esperado que pudieran querer probar la marihuana medicinal", dijo la Dra. Holle. "Tenía un paciente anciano con cáncer de páncreas que sobrevivió mucho más tiempo de lo que esperábamos; la paciente utilizó marihuana medicinal vaporizada y dijo que su vida era increíble y no tenía dolor".

#### **El caso del cannabis**

A pesar de que la evidencia anecdótica es convincente, una de las claves importantes para el manejo de pacientes con marihuana medicinal es tener un gran conocimiento práctico sobre la historia y la ciencia en que se apoya su uso, así como pruebas objetivas de esta controvertida indicación, señaló la Dra. Holle.

La marihuana ha sido utilizada en medicina desde 1800. California se convirtió en el primer estado en legalizarla para uso medicinal en 1996. Fue aprobada por primera vez para los pacientes con SIDA y cáncer, y luego se amplió a otras condiciones.

Los beneficios médicos de la marihuana provienen de los cannabinoides que producen las especies de Cannabis Sativa e Indica. Se han identificado más de 80 cannabinoides diferentes, y se piensa que los más importantes por sus efectos medicinales son el  $\delta$ -9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) (*CA Cáncer J Clin* 2015; 65 [2]: 109-122).

Las diferentes cepas de marihuana contienen diferentes niveles de THC y CDB, y los dispensarios recomiendan cepas específicas dependiendo del efecto (anti-dolor, etc.) que el paciente necesita. La marihuana medicinal principalmente se fuma, se consume en forma vaporizada o por vía oral en forma de galletas saladas, galletas, otros productos horneados, etc. Otras vías de administración son intratecal, intravenosa, oftálmica, transdérmica, sublingual o rectal. La Dra. Holle señaló que la marihuana no contiene nicotina, pero cuando se fuma, contiene sustancias cancerígenas, por lo que los farmacéuticos

pueden orientar a los pacientes hacia vías de administración distintas al fumar, tales como la vaporización o la marihuana comestible.

Los efectos de la marihuana inhalada por lo general desaparecen en una hora, mientras que los de la marihuana que se consume por vía oral generalmente duran de dos a tres horas, pero puede durar hasta seis horas (Cuadro 1). Por vía inhalatoria, la potencia depende de la profundidad con la que una persona la inhala y por cuánto tiempo.

**Cuadro 1: Parámetros farmacológicos de la marihuana inhalada y por vía oral**

Parámetro farmacológico	Oral	Inhalada
Biodisponibilidad	6-20	10-40
Tiempo para obtener la máxima concentración	1-6 horas	2-10 minutos
Duración máxima	2-3 horas	Depende de la dosis, para conseguir el máximo efecto psicotrópico, 20 minutos, con una caída brusca que dura 45-60 minutos
Distribución	90% plasma; se vincula a proteína en el 10% de los hematíes y en 1% del cerebro. Cruza la placenta y se detecta en la leche materna	

Fuente: Clin Pharmacol Ther 2015;97(6):575-586; Crit Rev Oncol Hematol 2012;83(1):1-10; CA Cancer J Clin 2015;65(2):109-122.

### La evidencia en cáncer

Los pacientes con cáncer utilizan la marihuana medicinal para el dolor, las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (CINV), así como para el apetito, el sueño y el estado de ánimo. La mayoría de los datos sobre la marihuana y el cáncer provienen de los cannabinoides sintéticos que se comercializan actualmente. El dronabinol (Marinol, Abbvie) está aprobado para CINV refractario y la pérdida de peso / la anorexia del SIDA. La nabilona (Cesamet, Meda) está aprobada para CINV refractario. Un tercer cannabinoide sintético, Sativex (Sativex, GW), está disponible en 15 países y se espera que en un futuro próximo obtenga la aprobación en los Estados Unidos. "Hay bastantes estudios con marihuana sintética", dijo la Dra. Holle.

"La conclusión es que parece que son efectivos, sobre todo en los regímenes moderadamente emetogénicos".

Unos pocos ensayos clínicos de pequeño tamaño han demostrado que el cannabis fumado o por vía oral puede reducir los síntomas CINV en entre un 80% y un 93%, y que es igual de efectivo que la fenotiazina (Cuadro 2). La Dra. Holle señala que el tipo de cepas y vía de administración afectan los resultados, pero la mayoría de datos disponibles no captan esta información. La marihuana no se recomienda como opción en las guías de CINV, pero se usa para CINV refractario o avanzado, señaló la Dra. Holle. "De manera anecdótica, hay pacientes en quienes ha dado buenos resultados, incluso cuando intentaron con antieméticos más recientes," dijo.

**Cuadro 2. Marihuana para combatir CINV en pacientes con cáncer**

Diseño del estudio	Población de pacientes	Terapia	Resultados
Ensayo clínico aleatorizado/ Crossover	Dosis elevada de metotrexate	THC fumada u oral versus placebo	Redujo la náusea y los vómitos en un 93%
Ensayo clínico aleatorizado/ Crossover	Doxorubicina-ciclofosfamida n=8	THC fumada u oral versus placebo	Redujo la náusea y los vómitos en un 93%
Revisión de 6 estudios no publicados, incluyendo 4 ensayos clínicos aleatorios	Quimioterapia no especificada n=628 para los 6 ensayos	THC fumada u oral versus fenotiazina	80-93% de reducción en CINV; la marihuana demostró ser más efectiva que la fenotiazina

CINV, náusea y vómito inducido por la quimioterapia; THC,  $\beta$ -9-tetrahydrocannabinol

Fuente: Ann Intern Med 1979;91(6):819-824; Cancer 1981;47(7):1746-1751; J Cannabis Ther 2001;1:29-56.

Mientras una gran cantidad de datos apoya el uso de la marihuana para aumentar el apetito en personas con SIDA, no hay datos sobre dicho uso en pacientes con cáncer. Información anecdótica, sin embargo, como con el paciente de la Dra. Holle, parece sugerir que funciona, y los que consumen marihuana con fines recreativos suelen decir que tienen "ganas de comer". Se ha demostrado que el dronabinol sintético estimula el apetito y tiene un leve efecto sobre la pérdida de peso (J Clin Oncol 2002; 20 [2]: 567-573; J Clin Oncol 2006; 24 [21]: 3394 a 3400).

de nuevo, no hay datos específicos para los pacientes con cáncer (JAMA 2015; 313 [24]: 2474-2480). Varios ensayos aleatorios han demostrado que los cannabinoides sintéticos tienen efectos sustanciales sobre el dolor (Clin Pharmacol Ther 1975; 18 [1]: 84-89; J Dolor 2012; 13 [5]: 438-449). El cannabis es conocido por mejorar el estado de ánimo y ayudar con el insomnio, señaló la Dra. Holle, pero no existen estudios sobre si la marihuana puede ayudar con el sueño o estado de ánimo en pacientes con tumores malignos

El uso de la marihuana fumada y vaporizada para aliviar el dolor crónico y neuropático se apoya en evidencia de alta calidad, pero

"Según estos estudios, está claro que hay muy pocos datos de pacientes con cáncer, y la mayoría de los estudios han evaluado

productos solo con THC", dijo la Dra. Holle. "Los productos de marihuana medicinal a menudo contienen tanto THC como CBD, por lo que es difícil averiguar cómo la evidencia que tenemos disponible se aplica a un paciente en particular y el producto que él o ella está utilizando. La otra cosa que hay que saber sobre la producción de la marihuana es que hay diferencias de un lote a otro, y no siempre van a tener la misma cantidad de THC y/o CBD".

Sin embargo, eso no quiere decir que no haya ensayos clínicos sobre el uso de cannabis en cáncer. Datos preclínicos en una variedad de subtipos de cáncer y los de un ensayo de Fase I en pacientes con glioma sugieren que la marihuana puede tener efectos contra el cáncer en una variedad de enfermedades malignas (Clin Pharmacol Ther 2015; 97 [6]: 575-586; Crit Rev Oncol Hematol 2012; 83 [1]: 1-10; CA Cancer J Clin 2015; 65 [2]: 109-122).

### Fondos federales en riesgo

Dada la falta de pruebas concluyentes que apoyen el uso de la marihuana medicinal, es comprensible que un farmacéutico quiera hacer investigación con cannabis. Pero la Dra. Holle ofreció una advertencia a los que buscan este tipo de conocimiento. "Cualquier ensayo clínico con una droga de Clase I tiene que registrarse con la DEA y el Departamento de Control de Drogas", subrayó. "Necesita tener mayor seguridad en sus instalaciones. Si

realiza investigación sobre la marihuana en su institución, es posible que pierda la financiación federal o su licencia. Hay todo tipo de barreras que impiden que se haga investigación clínica con marihuana medicinal".

### Vigile los Efectos Adversos

La Dra. Holle, dijo que para los farmacéuticos una de las formas más familiares y gratificantes de garantizar el uso seguro de la marihuana medicinal es educando a los pacientes sobre los eventos adversos. Si se usa apropiadamente, la toxicidad es rara y leve, anotó. En una revisión de 31 estudios de marihuana medicinal, la toxicidad más frecuente fue el mareo (16%) (CMAJ 2008; 178 [13]: 1669-1678). En un ensayo con 360 pacientes, controlado con placebo, no hubo diferencias en neurocognición entre los que utilizaron la marihuana medicinal durante un año, pero los efectos a largo plazo son desconocidos (J Dolor 2015; 16 [12]: 1233-42).

La Dra. Holle también advirtió que los pacientes que han fumado marihuana y luego han probado una forma oral pueden tener problemas". Comen un bizcocho de chocolate o una galleta y no sienten nada. Se comen otro y otro, y, de repente, su máximo de concentración es mucho más elevado que nunca, y pueden tener un episodio psicótico o algún otro efecto adverso", dijo, añadiendo que cuando Colorado legalizó la marihuana recreativa, hubo un aumento del 30% en hospitalizaciones por sobredosis.

### Estadísticas Sativa

9% de los consumidores de marihuana desarrollan adicción
30% de aumento en consultas a salas de emergencia cuando Colorado autorizó el uso recreativo de la marihuana
25 estados han legalizado la marihuana medicinal
80 cannabinoides diferentes han sido identificados

Fuente: <http://medicalmarijuana.procon.org>

Datos preliminares sugieren que puede dar inicio a la aparición de esquizofrenia en pacientes que estuvieran predispuesto a la enfermedad (CA Cancer J Clin 2015; 65 [2]: 109-122). "Algunas personas sugieren que los antecedentes familiares o personales de enfermedad mental pueden servir de advertencia para evaluar cuidadosamente su recomendación a estos pacientes", dijo la Dra. Holle. Los datos preliminares también han demostrado que la marihuana puede provocar episodios isquémicos transitorios o un infarto de miocardio; algunos consideran que una salud cardiovascular inestable es una contraindicación (Consorcio Canadiense para la Investigación de Cannabinoides. [www.ccic.net](http://www.ccic.net)). Puesto que la marihuana se une fuertemente a las proteínas, se sabe que atraviesa la placenta y se ha encontrado en la leche materna, por lo que también se debe utilizar con precaución en mujeres embarazadas o en lactantes, señaló la Dra. Holle.

La Dra. Holle dijo que los médicos deben advertir a los pacientes que el uso de marihuana puede producir deterioro en la conducción y deben alertar a las personas de que la droga se puede detectar en la orina hasta 12 días después de su uso. "Esto es importante para cualquier paciente que pudiera tener que someterse a pruebas de drogas en orina para el trabajo u otra situación", dijo. "Después de una dosis de marihuana, puede haber niveles de THC en orina hasta 12 días más tarde, y todavía durante más tiempo en los pacientes que son usuarios crónicos."

En teoría los medicamentos pueden interactuar con la marihuana, debido a que el compuesto interactúa con el sistema del citocromo P450. "A pesar de no estar involucrados en la dispensación de la marihuana medicinal, necesitamos saber si nuestros pacientes la están tomando, para poderlos educar adecuadamente y asegurarnos de que no hay interacciones farmacológicas potenciales", dijo la Dra. Holle.

Por último, al igual que con cualquier droga ilícita, preocupa su potencial adictivo. Pero en el caso de la marihuana, la tasa de adicción es mucho más baja (9%) que con otras drogas como el alcohol o los opiáceos, y según diferentes fuentes los síntomas de abstinencia son leves o inexistentes.

Tomados en conjunto, no hay datos concluyentes sobre su seguridad y eficacia. Pero no hay duda de que la falta de datos no disuade a los pacientes con cáncer de usar marihuana medicinal. "Es realmente difícil para nosotros, que ejercemos en un mundo basado en la evidencia, entender cómo podemos usar la poca información que tenemos y aplicarla a los pacientes", dijo la Dra. Holle. "Pero yo puedo decir que tengo pacientes que han experimentado efectos asombrosos con la marihuana medicinal".

### La experiencia de Colorado

Cindy O'Bryant, doctora en farmacia, profesora asociada de farmacia clínica en la facultad de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas Skaggs de la Universidad de Colorado, en Aurora, dijo que también tiene pacientes de cáncer que se

benefician de la marihuana, pero hay otros pacientes que la han usado sin ningún beneficio. "Es difícil dilucidar si hay alguna característica que hace que una persona responda mejor que otra", dijo la Dra. O'Bryant. "En mi experiencia, las personas que son más propensas a usar marihuana para manejar los efectos secundarios son las que la han utilizado en el pasado."

La doctora O'Bryant dijo que en Colorado, muchos niños que acceden a productos horneados de marihuana han sido hospitalizados. "Se requieren envases a prueba de niños", dijo. Al cierre de esta edición, Colorado aprobó una ley que requiere envases a prueba de niños para los productos de marihuana recreativa y medicinal.

Drs. Holle y O'Bryant no informaron ningún conflicto de interés.

### **Nuevas definiciones médicas o modificaciones a las existentes aumentan el número de pacientes – un mercado lucrativo para los productores de medicamentos** Ver en **Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Investigaciones**

*(New and expanded medical definitions create more patients — and a lucrative market for drug firms)*

J. Fauber y k Fiore

*Journal Sentinel*, 21 de mayo de 2016

<http://www.jsonline.com/watchdog/watchdogreports/new-and-expanded-medical-definitions-create-more-patients--and-a-lucrative-market-for-drug-firms--379981751.html>

Traducido por Salud y Fármacos

## **Entrevistas**

### **Los fármacos psiquiátricos nos hacen más daño que bien**

Daniel Mediavilla

*El País*, 23 de septiembre de 2016

[http://elpais.com/elpais/2016/09/20/ciencia/1474391855\\_558264.html](http://elpais.com/elpais/2016/09/20/ciencia/1474391855_558264.html)

En 1936, el neurólogo portugués Egas Moniz presentó una operación quirúrgica que destruía conexiones entre la región prefrontal y otras partes del cerebro. Esta cirugía, conocida como lobotomía, se popularizó como tratamiento para la esquizofrenia y en 1949 le valió a Moniz el Nobel de Medicina. La intervención perdió interés años después por la aparición de medicamentos como la clorpromacina, que se convirtieron en el tratamiento habitual para este tipo de enfermedades mentales.

Desde entonces, la lobotomía ha pasado a ser un símbolo de una psiquiatría que *curaba* a los pacientes anulándolos y algunos grupos de familiares de lobotomizados han pedido incluso que se le retire el Nobel a Moniz. Algunos expertos, no obstante, consideran que, en su momento, sin alternativas terapéuticas para aquellas psicosis, el tratamiento del médico portugués mejoró la vida de sus pacientes y sus familiares.

El caso de la lobotomía es una muestra de lo controvertidas que pueden resultar las herramientas terapéuticas en una disciplina tan compleja como la psiquiatría. Los fármacos que sirvieron para superar aquella cirugía, a los que muchos psiquiatras atribuyen [la](#) dignificación de la vida de pacientes con trastornos psicológicos graves, tampoco han sido ajenos a las críticas. Peter Gøtzsche (Næstved, Dinamarca, 1949), profesor de Diseño y Análisis de Ensayos Clínicos de la Universidad de Copenhage, lleva años abogando por la reducción drástica del uso de fármacos contra las dolencias psiquiátricas. En su libro *Psicofármacos que matan y denegación organizada* (Los libros del Lince), el investigador danés analiza las carencias de la ciencia que justifica el uso de estos medicamentos y explica por qué cree que, pese al consenso que despiertan entre los psiquiatras, "están haciendo más daño que bien".

**P. Usted aboga por una reducción paulatina [Gøtzsche advierte del peligro de dejar de tomar psicofármacos de repente], pero prácticamente total, del consumo de medicamentos psiquiátricos. Sin embargo, hay muchos psiquiatras que defienden su utilidad y que afirman que han permitido reducir la cantidad de enfermos recluidos en asilos ¿Por qué se llevaron a cabo sangrías durante tantos siglos, incluso cuando necesitabas líquidos?**

**R.** En primer lugar, no es correcto decir que los antipsicóticos hayan reducido la presencia de personas en asilos. El vaciado de los asilos tiene que ver con consideraciones financieras. Era demasiado caro tener a tanta gente en estas instituciones por muchos años. Esa reducción no coincide con la introducción de fármacos antipsicóticos.

Los antipsicóticos son algunos de los medicamentos más tóxicos que existen, aparte de la quimioterapia para el cáncer. Producen daño cerebral permanente, algunas veces incluso después de un tiempo de uso relativamente breve, y hacen más difícil que la gente vuelva a vivir una vida plena. He llegado a la conclusión de que, muy probablemente, nos iría mucho mejor si no utilizásemos antipsicóticos en absoluto.

No soy la única persona que lo ve así. Hay psiquiatras que han estudiado la literatura de una forma tan cuidadosa como yo y que han llegado a la misma conclusión: que en realidad no necesitamos fármacos antipsicóticos, porque frente a lo que implica el nombre, antipsicótico, no curan las psicosis. Los antipsicóticos tranquilizan a la gente, pero también les arrebatan parte de sus emociones, parte de sus pensamientos normales. Puedes ver que algunos de ellos se convierten en zombis, que no pueden hacer nada.

**P. Si estos fármacos son tan dañinos, ¿por qué comenzaron a utilizarse de forma habitual en psiquiatría?**

**R.** En 1954, cuando la clorpromazina fue descubierta y llegó al mercado. Se consideraba una mala droga, la comparaban con una lobotomía química. Sin embargo, un año después, de repente, era buena. Eso es muy extraño. Hubo un presidente de la Sociedad Americana de Psiquiatría Biológica que afirmó que ese fármaco

era como la insulina para la diabetes. Es algo demencial, porque si tienes diabetes, te falta insulina, y cuando a ti te dan algo que te falta es un buen tratamiento. Pero cuando tienes una psicosis no te falta nada, así que la comparación es errónea.

Sin embargo, desde que se lanzó aquella idea se ha hablado de un desequilibrio químico. No hay desequilibrio químico, nunca se ha podido demostrar que haya nada en los pacientes psicóticos o depresivos diferente de las personas sanas. El desequilibrio químico es una mentira.

El Instituto Nacional para la Salud Mental en América, llevó a cabo un ensayo con clorpromazina y fármacos similares y placebo y concluyeron justo lo contrario de lo que pasa cuando das estas drogas a la gente. Observaron que los pacientes eran menos apáticos, que se movían más y parecían mejorar. Estas drogas hacen justo lo contrario. Esto sucede porque los ensayos no están bien cegados.

*Utilizando psicoterapia se puede enseñar a la gente a manejar los sentimientos que les acaban convirtiendo en pacientes psiquiátricos*

**P. Si los datos de los estudios son accesibles a todo el mundo ¿por qué tantos psiquiatras los interpretan mal? ¿Es que son todos estúpidos o malvados?**

**R.** Esta pregunta es interesante y no solo concierne a la psiquiatría. ¿Por qué se llevaron a cabo sangrías durante tantos siglos? Incluso cuando tenías cólera y necesitabas los fluidos, tomaban la sangre de la gente y muchas veces eso les mataba. Y creían que lo hacían bien. Durante siglos. Cómo es posible que nosotros los humanos, que tenemos cerebros maravillosos, podamos quedar atrapados en engaños colectivos como las sangrías o la creencia en los antipsicóticos. Así son los humanos, pero tenemos que combatirlo demostrando a la gente que sus creencias no coinciden con la evidencia científica.

**P. ¿Qué alternativas hay a los fármacos contra las psicosis graves?**

**R.** Es muy simple: ningún fármaco. La alternativa a dar demasiadas drogas a la gente es darles muy pocas. Si hiciésemos eso tendríamos una población más sana que viviría más, porque las drogas psiquiátricas matan a mucha gente. Y no lisiaríamos a tanta gente, tanto físicamente como cerebralmente. Otra alternativa es darnos cuenta de que muchas de las que llamamos enfermedades psiquiátricas se tratan mejor a través de psicoterapia. Estas enfermedades muchas veces tienen que ver con fuertes emociones que la gente no puede manejar y que les hace asustados, ansiosos... Utilizando psicoterapia se puede

enseñar a la gente a manejar esos fuertes sentimientos que les acaban convirtiendo en pacientes psiquiátricos.

*Los antipsicóticos tranquilizan a la gente, pero también les arrebatan parte de sus emociones*

**P. ¿Cómo suelen responder los psiquiatras a sus críticas?**

**R.** Muy rara vez debaten conmigo lo que la ciencia dice. Creo que esto muestra que para ellos es difícil debatir sobre la ciencia. Lo que hacen es tratar de denigrarme como persona. Diciendo que no soy un psiquiatra. Es cierto, pero he aprendido a leer, soy un investigador, se leer artículos científicos. No necesito ser un psiquiatra para saber sobre esta área.

También, junto a estos psiquiatras que se sienten amenazados, hay otros que están de acuerdo conmigo. Y hay algunos que no utilizan drogas psiquiátricas. Hay otros psiquiatras que están cambiando sus opiniones basándose en mi trabajo, algo que me anima mucho. Algunos no escuchan porque lo consideran demasiado aterrador. Si has creído en algo durante treinta años, ¿cómo puedes cambiar esa creencia?, decirte, estaba equivocado desde el principio, he dañado a muchos pacientes. Eso no es fácil, es más fácil cerrar los ojos y continuar como siempre.

**P. Por cómo explica las cosas, da la sensación de que la gente está bien, empieza a tomar fármacos, empeora, y tiene que dejarlos para volver a estar bien. Pero la gente empieza a tomar medicamentos porque se encuentra mal y cuando deje de tomarlos es probable que la enfermedad no haya desaparecido**

**R.** Es un poco complicado. Cuando la gente no se siente bien y empieza a tomar drogas, muchos sienten que les ayudan. Pero lo que no saben es lo que habría pasado si no hubiesen tomado ningún fármaco. La mayor parte de la gente mejoraría en cuestión de semanas sin necesidad de drogas. Cuando les das un antidepresivo, muchos también mejoran en cuestión de semanas. Pero la diferencia entre darles la droga y un placebo es muy pequeña y estos ensayos clínicos no son fiables, porque no están bien cegados. Tanto los médicos como los pacientes confunden el proceso natural de curación que habría sucedido en cualquier caso, incluso con una psicosis aguda, con el efecto del fármaco.

Por otro lado, los pacientes se ponen nerviosos cuando dejan la medicación. Se preguntan qué pasará, si volverán a estar deprimidos. Y sí, si dejas un antidepresivo de un día para otro, muchas personas tendrán una depresión en cuestión de días, pero esto no es una depresión real, es una depresión fruto de la abstinencia. Ahora ha cambiado tu cerebro, como si un alcohólico deja el alcohol, se sentirá mal.

## Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

**La FDA requiere advertencias severas para los analgésicos opiáceos y los productos opiáceos contra la tos con receta, así como etiquetas para las benzodiacepinas, sobre los graves riesgos y la posibilidad de muerte del uso combinado de estos medicamentos**

FDA, 31 de agosto de 2016

<http://www.prnewswire.com/news-releases/la-fda-requiere-advertencias-severas-para-los-analgésicos-opioides-y-los-productos-opioides-contra-la-tos-con-receta-asi-como-etiquetas->

[para-las-benzodiacepinas-sobre-los-graves-riesgos-y-la-posibilidad-de-muerte-del-uso-combinado-591933531.html](http://www.fda.gov/oc/ohrt/2016/08/31/083116a01.htm)

Después de un análisis exhaustivo de los últimos descubrimientos científicos, la FDA ha anunciado hoy que va a exigir cambios que afectarán al etiquetado de todos los medicamentos de esta clase, incluidos cambios en la información para el paciente, a fin de informar mejor a los médicos y pacientes sobre los graves riesgos relacionados con el uso

combinado de ciertos medicamentos opiáceos y de una clase de medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC) denominados benzodiazepinas.

Entre estos cambios, la FDA requiere recuadros de advertencia —el tipo de advertencia más severa de la FDA— y guías para el paciente sobre cómo utilizar los analgésicos opiáceos, los productos contra la tos que contienen opiáceos y las benzodiazepinas —casi 400 productos en total. Los recuadros incluirán información sobre los graves riesgos relacionados con el uso simultáneo de estos medicamentos. Los riesgos incluyen somnolencia extrema, supresión respiratoria, coma y muerte. Las medidas tomadas hoy son uno de varios pasos que la FDA va a tomar como parte del Plan de Acción contra la dependencia de los Opiáceos, el cual se centra en la elaboración de políticas dirigidas a poner fin a la epidemia de abuso de los medicamentos opiáceos con receta y al mismo tiempo permitir que los pacientes que sufren dolor puedan acceder a métodos de control del dolor eficaces y adecuados.

"Cuando se observa un aumento importante de las sobredosis y muertes evitables por el uso simultáneo de dos clases de medicamentos es un problema de salud pública", señaló el comisionado de la FDA Dr. Robert Califf. "Imploramos a los profesionales médicos a que no hagan caso omiso de estas nuevas advertencias y a que evalúen más atenta y detenidamente, paciente por paciente, si los beneficios de usar opiáceos y benzodiazepinas —o depresores del SNC de forma más general— conjuntamente superan estos graves riesgos".

Dada la importancia de que los profesionales médicos y el público conozcan los riesgos del uso combinado de estos productos, la FDA también ha emitido hoy un Comunicado sobre la seguridad de los medicamentos. Mediante el Comunicado sobre la seguridad de los medicamentos y al requerir las guías de medicamentos para los pacientes, la dependencia también ofrece información a todas las personas que estén tomando o que conozcan a alguien que esté tomando alguno de estos medicamentos, y los anima a conocer mejor los riesgos de tomarlos conjuntamente; además, cuando sean médicamente necesarios, instruye a los proveedores médicos a recetarlos de la forma indicada, sin aumentar las dosis o la frecuencia de las mismas en ningún caso.

Los analgésicos opiáceos son potentes medicamentos capaces de aliviar el dolor; los más comunes son la oxycodona, la hidrocodona y la morfina, entre otros fármacos, tanto bajo su marca comercial como sus versiones genéricas. Algunos otros tipos de medicamentos opiáceos también están aprobados para tratar la tos. El uso indebido y el abuso de los analgésicos opiáceos han aumentado considerablemente en los Estados Unidos en las últimas dos décadas y representan un problema importante de salud pública debido al riesgo de sufrir coma y casos mortales de supresión respiratoria a causa de una sobredosis. Las benzodiazepinas son medicamentos que normalmente se recetan para tratar enfermedades neurológicas y/o psicológicas, incluyendo la ansiedad, el insomnio y los trastornos de tipo convulsivo. Ambas clases de medicamentos son depresores del sistema nervioso central (SNC); sin embargo, cada uno de ellos tiene riesgos farmacológicos y de seguridad específicos, así como requisitos de etiquetado, en relación con su uso. Por ello, la FDA requiere que las etiquetas de los

analgésicos opiáceos, los productos opiáceos contra la tos de venta con receta y las benzodiazepinas tengan pequeñas diferencias entre sí. Además, dadas las necesidades médicas particulares y las consideraciones de los riesgos y beneficios de los pacientes que están recibiendo tratamiento asistido con medicación (MAT, por sus siglas en inglés) para tratar la adicción y la dependencia a los opiáceos, la FDA sigue estudiando la información disponible sobre el uso de las benzodiazepinas y los opiáceos que se usan como parte de los MAT.

Los datos analizados por la FDA revelan que los médicos recetan estos medicamentos juntos con creciente frecuencia, y esto se ha relacionado con resultados adversos. Entre los datos analizados por la FDA, la dependencia concluyó que entre 2004 y 2011, la tasa de visitas a las salas de emergencia en relación con el uso no médico de ambos tipos de medicamentos aumentó considerablemente, y las muertes por sobredosis (al tomar las dosis prescritas o mayores que las prescritas) en las que se vieron implicadas ambas clases casi se triplicaron en ese periodo. Asimismo, el número de pacientes a quienes se recetaron tanto un analgésico opiáceo como una benzodiazepina aumentó un 41 por ciento entre 2002 y 2014, lo que se traduce en un aumento de más de 2.5 millones en el número de pacientes que reciben benzodiazepinas además de analgésicos opiáceos.

Las normas terapéuticas de los CDC y las advertencias actuales sobre el uso combinado presentes en el etiquetado advierten a los profesionales médicos acerca de los peligros de recetar opiáceos y benzodiazepinas conjuntamente para evitar situaciones potencialmente peligrosas para la salud. Las medidas tomadas en el día de hoy por la FDA son congruentes con las normas de los CDC.

En febrero de 2016, la FDA recibió una petición ciudadana de varios funcionarios de salud pública estatales y locales, así como de otras partes interesadas, que solicitaba que realizara ciertos cambios en el etiquetado de las benzodiazepinas y los analgésicos opiáceos. La FDA ya había iniciado un análisis de los datos científicos sobre el uso concomitante de los medicamentos pertenecientes a estas dos clases cuando la dependencia recibió la petición, y se sintió alentada al saber que estos funcionarios de salud pública compartían sus inquietudes. En el día de hoy, la FDA también responde a la petición ciudadana.

Colaborar con la comunidad médica, así como con socios federales y estatales, para ayudar a reducir el uso indebido y el abuso de los opiáceos y mejorar las pautas de prescripción de estos medicamentos, al tiempo que se garantiza que los pacientes sigan teniendo un acceso adecuado a los analgésicos opiáceos, es una de las principales prioridades de la FDA y forma parte del enfoque dirigido del Departamento de Salud y Servicios Sociales (HHS, por sus siglas en inglés) centrado en la prevención, el tratamiento y la intervención. La dependencia sigue comprometida en la vigilancia de estos productos y tomará las medidas adicionales que sean necesarias.

Para obtener más información:

- Se anuncian nuevas medidas de seguridad para los analgésicos opiáceos, los productos opiáceos contra la tos con receta y las

benzodiazepinas: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm518110.htm>

- Plan de Acción contra los Opiáceos de la FDA  
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/FactSheets/ucm484714.htm>
- Plan de Acción del HHS  
<http://www.hhs.gov/sites/default/files/Factsheet-opioids-061516.pdf>

- CDC: Sobredosis por analgésicos con receta en los EE. UU.  
<http://www.cdc.gov/vitalsigns/PainkillerOverdoses/index.html>
- Norma terapéutica de los CDC para recetar opiáceos para el tratamiento del dolor crónico  
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm>

## Reacciones Adversas e Interacciones

### Bifosfonatos: osteonecrosis del canal auditivo externo

*Revue Prescrire* 2016;36 (389):189

Traducido por Salud y Fármacos

Posible incapacidad

A finales de 2015, la MHRA, la Agencia del Medicamento del Reino Unido, anunció que se habían notificado 29 casos en todo el mundo de osteonecrosis del canal auditivo externo atribuidos a un bifosfonato [1].

Estos casos se produjeron en pacientes con cáncer u osteoporosis tratados con un bifosfonato oral o intravenoso. En algunos casos se vieron afectados ambos oídos. Varios pacientes también presentaron osteonecrosis de la mandíbula, un evento adverso de los bifosfonatos reconocido hace 10 años y más común que la osteonecrosis del canal auditivo externo [1, 2]. La mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento con un bifosfonato durante al menos 2 años.

Actualmente se conocen otros tratamientos que producen osteonecrosis de la mandíbula: denosumab, otro fármaco empleado para el tratamiento de la osteoporosis y la metástasis ósea que también se ha visto implicado en casos de osteonecrosis del canal auditivo externo y pérdida de audición; fármacos oncológicos con actividad anti-VEGF, como bevacizumab, sunitinib y sorafenib; radioterapia; y corticosteroides [3, 4].

La osteonecrosis relacionada con los bifosfonatos resulta potencialmente grave e incapacitante [2]. Este riesgo debe compararse con los beneficios previstos de la terapia con bifosfonatos, teniendo en cuenta que su eficacia en la prevención de fracturas es muy modesta, y que no se ha demostrado en la prevención primaria.

### Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire.

- 1- MHRA. "Bisphosphonates: very rare reports of osteonecrosis of the external auditory canal". *Drug Safety Update* 2015; 9 (5): 4-5.
- 2- Prescrire Editorial Staff. "Osteonecrosis of the jaw due to bisphosphonates". *Prescrire Int* 2008; 17 (97): 202-203.
- 3- Prescrire Editorial Staff. "Sorafenib: osteonecrosis of the jaw". *Prescrire Int* 2015; 24 (165): 269.
- 4- Prescrire Editorial Staff. "Denosumab and male osteoporosis. Do not use in men (or in women)". *Prescrire Int* 2016; 25 (168): 36.

### Fluoroquinolonas: ¿aneurisma y disección aórtica?

*Revue Prescrire* 2016; 36(389):196

Traducido por Salud y Fármacos

Efectos adversos graves descubiertos tras décadas de amplio uso

Dos estudios publicados en octubre de 2015 y enero de 2016 han relacionado los antibióticos de la familia de las fluoroquinolonas con el desarrollo de aneurisma y disección aórtica [1, 2].

**Riesgo duplicado.** Un estudio canadiense de cohortes incluyó 1.774.360 pacientes que cumplieron los 65 años entre 1997 y 2012 [1], de los cuales 657.950 pacientes habían recibido tratamiento con una fluoroquinolona (durante más de 7 días en el 47% de los casos). 18.391 pacientes (1,1% de toda la muestra) desarrollaron aneurisma de aorta y 3.126 pacientes (17%) experimentaron posteriormente una ruptura o disección de la aorta. El riesgo de aneurisma de aorta durante o en los 30 días posteriores a la exposición a una fluoroquinolona fue del 1,7% frente al 0,7% fuera de este periodo, con un riesgo relativo (RR) estimado de 2,2 (IC95%: 2,0 - 2,5) tras ajuste por varios factores.

Los aneurismas asociados con la exposición a fluoroquinolonas no fueron de menor gravedad que los acontecidos durante el periodo control: el riesgo de ruptura o disección aórtica fue respectivamente del 20,3% y 16,9%. El riesgo relativo de hospitalización por emergencia debido a una ruptura o disección aórtica fue de 3,2 (IC95%: 2,6 - 3,9).

**¿Causado por daño en las fibras de colágeno?** Otro equipo estudió 1.477 ingresos hospitalarios por aneurisma de aorta (850 casos) o disección aórtica (662 casos) identificados a través de la base de datos del seguro sanitario taiwanés, además de un número de sujetos control 100 veces superior durante el mismo periodo [2]. La exposición a una fluoroquinolona en los 60 días previos se asoció con un aumento del riesgo de ingreso hospitalario por estos eventos aórticos, con un RR de 2,9 (IC95%: 2,2 - 4,0). El riesgo también fue ligeramente superior tras una exposición menos reciente, entre 61 y 365 días antes del ingreso hospitalario, con un RR de 1,8 (IC95%: 1,4 - 2,3).

El mecanismo propuesto contempla un daño en las fibras de colágeno, que también se ha visto implicado en casos de lesiones en tendones y desprendimiento de retina asociados a la exposición a fluoroquinolonas [1].

**En la práctica.** Las fluoroquinolonas aparecieron por primera vez en el mercado en la década de los años 80. Además del riesgo de favorecer la resistencia bacteriana, estos plausibles efectos adversos graves subrayan más allá la necesidad del uso de estos fármacos de forma apropiada.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire.

1- Daneman N et al. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study • *BMJ Open* 2015; 5: e010077.

2- Lee CC et al. "Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone" *JAMA Intern Med* 2015; 175 (11): 1839-1847.

## Precauciones

### Medicamentos que interfieren en la conducción

Francisco Atienza

*El Diario de Sevilla*, 18 de julio de 2016

<http://www.diariodesevilla.es/article/salud/2331157/medicamentos/interfieren/la/conduccion.html>

Un 5% de los accidentes de tráfico están relacionados con consumo de fármacos. Varios grupos de medicamentos producen somnolencia, alteran los reflejos o afectan a la visión.

En la actualidad muchas personas consumen medicamentos de diversos tipos y, además, conducen algún vehículo. Aunque la mayoría es consciente de los efectos del alcohol y de las drogas sobre la conducción; sin embargo, es mucho menos conocido el efecto de los medicamentos sobre la capacidad para conducir. La conducción es una integración de diversas funciones corporales como la función perceptiva en la que a través de los sentidos vemos, oímos, percibimos, mantenemos el equilibrio, etc. La función motora con la que podemos manejar el vehículo y, de manera especial, la función cognitiva que integra conocimientos adquiridos y percepciones sensoriales y coordina la función motora a la hora de conducir.

Los mecanismos de acción de los medicamentos que pueden afectar la conducción son principalmente los medicamentos que producen somnolencia o alteran los reflejos, aquellos que alteran el tiempo de respuesta ante estímulos y los que modifican la percepción de las distancias. Asimismo, puede afectar a la conducción aquellos que producen hiperactividad, los que afectan a la visión o la audición, los que producen confusión y los que pueden producir espasmos musculares.

Actualmente los medicamentos que pueden alterar la capacidad de conducción llevan en su envase un pictograma que lo advierte. Sin embargo, esta información parece que no es suficiente por lo que el proyecto europeo DRUID recomienda utilizar pictogramas que informen del efecto del medicamento en la conducción desde una categoría 0 que no precisaría ninguna advertencia hasta una categoría III en la que la advertencia sería la de no conducir si toma este medicamento.

La situación actual en este tema puede ser preocupante ya que se sabe que alrededor del 5% de los accidentes están relacionados con el consumo de medicamentos, que habitualmente el conductor desconoce el efecto del medicamento sobre su capacidad para conducir y que más del 20% de los conductores utiliza medicamentos que afectan esta capacidad. Por otra parte, también se sabe que la información médica sobre este tema disminuye la siniestralidad.

Entre los medicamentos que más influyen en la conducción y que se relacionan, claramente, con una siniestralidad destacan los tranquilizantes y pastillas para dormir como el diazepam, el lorazepam o el zolpidem: su consumo duplica el riesgo de tener un accidente y se utilizan con mucha frecuencia; un estudio en

Sevilla estima que un 10% de la población adulta tiene recetado alguno de estos productos. Producen somnolencia y alteraciones de los reflejos y de la percepción sensorial. Cuanta mayor sea la dosis utilizada mayor es el riesgo de accidente de tráfico.

Asimismo, los pacientes que toman antidepresivos aumentan un 30% el riesgo de accidentes, en parte por la propia depresión manifestada como desinterés, enlentecimiento del pensamiento, etc., como por los efectos secundarios de estos medicamentos especialmente somnolencia, sensación de mareo y alteraciones visuales. Entre los antidepresivos tienen más efectos adversos los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, siendo más seguros los inhibidores de la recaptación de la serotonina como fluoxetina, sertralina o citalopram. La paroxetina tiene un efecto sedante más pronunciado.

### Claves

#### Percepción del riesgo. Escaso conocimiento sobre los fármacos

Muchos medicamentos alteran la capacidad de conducción y pueden ser causa de accidentes de tráfico. La mayoría de los conductores ignoran el efecto que los medicamentos que están tomando tienen sobre sus capacidades.

#### Información. Es clave leer el prospecto y consultar las dudas

Siempre que tomemos un medicamento con el pictograma, ver imagen superior en la página contigua, de riesgo para la conducción es conveniente consultar el prospecto y, si tenemos dudas, a nuestro médico de familia para tener claros los efectos del medicamento.

#### Prescripción. La selección terapéutica también es clave

De manera preventiva, los médicos de familia deben tener en cuenta los efectos de los medicamentos en la conducción para recetar, para los pacientes conductores, aquellos medicamentos que afecten menos a la capacidad de manejar un vehículo.

#### Especial cautela. Un 10% de la población consume tranquilizantes

Los fármacos con mayor influencia en la conducción son los tranquilizantes y antidepresivos que, además, son consumidos por un sector importante de la población, algunos datos apuntan al 10% por lo que suponen un riesgo importante de accidentes de tráfico.

#### Alergias. Los antihistamínicos, también en los antigripales

Los antihistamínicos también son medicamentos de amplio consumo y que hay que tener en cuenta en pacientes conductores, para utilizar los más seguros a la hora de conducir. Hay que tener cuidado con la presencia de estos medicamentos en los antigripales y anticatarrales porque pueden producir sueño.

#### Sistema nervioso. Riesgos de los analgésicos más potentes

Los analgésicos más potentes como tramadol, codeína o los opiáceos mayores (fentanilo, tapentadol, morfina, etcétera) también incrementan el riesgo de accidentes de tráfico.

### **AINES. Un amplio estudio liga el consumo de antiinflamatorios con fallos cardíacos**

Efe

Hoy, 29 de septiembre de 2016

<http://hoy.com.do/un-amplio-estudio-liga-el-consumo-de-antiinflamatorios-con-fallos-cardiacos/>

Los antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno y el diclofenaco están ligados a un mayor riesgo de sufrir problemas cardíacos, según un amplio estudio observacional sobre cerca de diez millones de personas publicado hoy por la revista British Medical Journal (BMJ),

<http://www.bmj.com/content/354/bmj.i4857>)

El trabajo señala que quienes consumen esa clase de medicación tienen un riesgo un 19% mayor de ser ingresados en un hospital por un fallo cardíaco en los siguientes 14 días.

Las conclusiones del equipo de la Universidad Milano-Bicoca (Italia) se basan en datos de diez millones de personas en el Reino Unido, los Países Bajos, Italia y Alemania, que iniciaron un tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos entre 2000 y 2010.

Investigaciones previas ya habían establecido un vínculo entre ese tipo de medicación y ritmos cardíacos anormales, así como un incremento del riesgo de sufrir ataques cardíacos y derrames cerebrales si se consume de forma regular.

“Sabemos desde hace años que este tipo de medicamentos deben ser utilizados con precaución por pacientes en riesgo de sufrir problemas de corazón, en particular las personas mayores”, afirmó en un comunicado Peter Weissberg, director la organización británica que promueve la investigación médica British Heart Foundation.

Stephen Evans, profesor de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, señaló por su parte que las personas jóvenes que toman fármacos como ibuprofeno durante cortos periodos “no deberían estar preocupados”.

“La relevancia es pequeña para la mayoría de las personas por debajo de 65 años que toma antiinflamatorios. Pero para aquellas muy mayores, por ejemplo de más de 80 años, este efecto es de más importancia”, señaló Evans a la BBC.

Los expertos subrayaron asimismo que el mayor incremento en posibles fallos cardíacos se registra en pacientes con problemas previos de hipertensión, diabetes y de riñón

### **Analgésicos. La FDA ha reevaluado los posibles riesgos derivados del uso de analgésicos durante el embarazo**

Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos, 1 de septiembre de 2016

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm430906.htm>

La FDA entiende las inquietudes que surgen de los informes recientes que cuestionan la seguridad del uso de los analgésicos de venta con y sin receta durante el embarazo. En consecuencia, hemos evaluado los estudios y hemos determinado que son demasiado limitados como para hacer recomendaciones. Debido a esta incertidumbre, hay que considerar con cuidado el uso de analgésicos durante el embarazo. Instamos a las mujeres embarazadas a que consulten siempre con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

No tratar eficazmente los dolores intensos y persistentes que se producen durante el embarazo puede provocar depresión, ansiedad e hipertensión en la madre. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los opiáceos y el paracetamol —entre otros— pueden ayudar a tratar los dolores fuertes y persistentes. No obstante, es importante sopesar detenidamente los beneficios y los riesgos de utilizar medicamentos analgésicos de venta con y sin receta durante el embarazo.

Para leer más vaya al enlace que aparece en el título de la noticia.

### **Betabloqueantes. Medicina para presión arterial aumenta el riesgo de depresión**

La Nación, 18 de octubre de 2016

<http://www.lanacion.com.py/2016/10/18/medicina-presion-arterial-aumenta-riesgo-depresion/>

Algunos de los medicamentos más comúnmente utilizados para el tratamiento de las personas con presión arterial alta también podrían afectar el estado de ánimo – sobre todo su riesgo de sufrir depresión, según un nuevo estudio.

La investigación publicada en la revista Hypertension encontró que las personas que toman una de dos clases de fármacos conocidos como antagonistas beta o beta bloqueadores tenían el doble de riesgo de ser admitidas en el hospital con un trastorno de estado de ánimo, como depresión severa.

Sin embargo, las personas que toman una clase de fármacos conocidos como bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) tenían un menor riesgo de desarrollar trastornos severos del estado de ánimo, incluso en comparación con los grupos de control sanos sin antecedentes de hipertensión o depresión.

“Las dos conclusiones son muy importantes”, dijo el Dr. Sandosh Padmanabhan, profesor de terapia genética y cardiovascular de la Universidad de Glasgow y autor principal del estudio. “Y ambos eran inesperados”.

En cuanto a los pacientes que toman una cuarta clase de fármacos conocidos como diuréticos, se encontró que tenían el mismo riesgo de desarrollar trastornos del estado de ánimo como aquellos que no tomaban ningún tipo de tratamiento.

“Hay una gran cantidad de datos que muestran que la depresión y las enfermedades cardiovasculares se relacionan... pero las prácticas actuales para tratar a los hipertensos no tienen en cuenta la depresión”, dijo Padmanabhan.

Estudios previos han demostrado vínculos entre los fármacos para la hipertensión y la salud mental. Un pequeño estudio en los

Estados Unidos encontró que los bloqueadores de los canales de calcio ayudaron a mejorar los síntomas del trastorno bipolar, mientras que los medicamentos como los beta bloqueadores se han ligado a la depresión desde hace algún tiempo.

“Sabemos que algunos fármacos para la hipertensión causan síntomas depresivos”, dijo Padmanabhan, citando los

bloqueadores beta y otra clase conocida como metildopa. Estas dos clases de fármacos se prescriben con más frecuencia durante el embarazo, ya que no son perjudiciales para el feto, pero los investigadores ahora quisieran investigar si podrían jugar un papel en la depresión posparto. “Nadie ha estudiado este aspecto”, dijo Padmanabhan.

## Prescripción

### La OMS publica nuevas directrices terapéuticas para la clamidiasis, la gonorrea y la sífilis

OMS

Comunicado de prensa, 30 de agosto de 2016

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/antibiotics-sexual-infections/es/>

La OMS ha publicado nuevas directrices terapéuticas para tres infecciones de transmisión sexual (ITS) frecuentes con el fin de hacer frente a la amenaza creciente que representa la resistencia a los antibióticos.

La clamidiasis, la gonorrea y la sífilis son provocadas por bacterias y por lo general pueden curarse con antibióticos. Sin embargo, estas ITS a menudo no se diagnostican, y cada vez es más difícil tratarlas porque algunos antibióticos están perdiendo eficacia a raíz de su uso indebido o excesivo. Se calcula que cada año 131 millones de personas contraen clamidiasis, 78 millones contraen gonorrea y 5,6 millones contraen sífilis.

La resistencia de estas ITS al efecto de los antibióticos ha aumentado rápidamente en los últimos años y ha reducido las opciones terapéuticas. De estas tres ITS, la gonorrea es la más resistente a los antibióticos. Ya se han detectado cepas de *N. gonorrhoeae* multiresistentes que no reaccionan ante ninguno de los antibióticos existentes. La resistencia a los antibióticos de las bacterias que provocan la clamidiasis y la sífilis, aun siendo menos frecuente, también existe, por lo que la prevención y el tratamiento temprano son esenciales.

Si no se diagnostican y no se tratan, estas ITS pueden provocar graves complicaciones y problemas de salud a largo plazo para las mujeres, como enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo ectópico y aborto; si no se tratan, la gonorrea y la clamidiasis pueden provocar infertilidad tanto en hombres como en mujeres. La clamidiasis, la gonorrea y la sífilis también pueden duplicar o triplicar el riesgo que corre una persona de infectarse por el VIH. Una ITS no tratada durante el embarazo aumenta el riesgo de mortalidad y de muerte neonatal.

«La clamidiasis, la gonorrea y la sífilis son importantes problemas de salud pública en todo el mundo: menoscaban la calidad de vida de millones de personas y provocan patologías graves e incluso la muerte. En las nuevas directrices de la OMS se reitera la necesidad de tratar estas ITS con los antibióticos adecuados, en las dosis correctas y en el momento oportuno con el fin de reducir su propagación y mejorar la salud sexual y reproductiva. Para ello, los servicios nacionales de salud tienen que determinar las pautas de resistencia a los antibióticos de estas infecciones en sus países», dice Ian Askew, Director de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas de la OMS.

Las nuevas recomendaciones se basan en las últimas pruebas científicas disponibles sobre los tratamientos más eficaces para estas tres infecciones de transmisión sexual.

### Gonorrea

La gonorrea es una ITS frecuente que puede afectar a los genitales, el recto y la garganta. La resistencia a los antimicrobianos ha aparecido y se ha expandido tras la puesta en circulación de cada una de las nuevas clases de antibióticos contra la gonorrea. Debido a esta resistencia generalizada, los antibióticos más antiguos y más baratos han perdido su eficacia terapéutica contra la infección.

La OMS insta a los países a actualizar sus directrices terapéuticas nacionales sobre la gonorrea para hacer frente al problema cada vez más grave de la resistencia a los antibióticos. Las autoridades sanitarias nacionales deberían monitorear la prevalencia de la resistencia a los distintos antibióticos de las cepas de *N. gonorrhoeae* que circulan en la población. En las nuevas directrices se hace un llamamiento a las autoridades sanitarias para que aconsejen a los médicos recetar el antibiótico que sea más eficaz con arreglo a las pautas de resistencia locales. En las nuevas directrices de la OMS no se recomiendan las quinolonas (una clase de antibiótico) para tratar la gonorrea debido a la frecuencia elevada de la resistencia.

### Sífilis

La sífilis se transmite por contacto con una lesión en los genitales, el ano, el recto, los labios o la boca, o de madre a hijo durante el embarazo. La transmisión de la sífilis no tratada de una embarazada al feto suele provocar la muerte de este último. En 2012, la transmisión materno-infantil de la sífilis provocó aproximadamente 143 000 muertes fetales precoces o nacimientos de niños muertos, 62 000 muertes neonatales y 44 000 nacimientos prematuros o nacimientos de niños con insuficiencia ponderal.

Para curar la sífilis, las nuevas directrices de la OMS recomiendan vivamente una única dosis de penicilina benzatínica, que es un antibiótico inyectado por un médico o enfermero en el músculo de las nalgas o el muslo del paciente infectado. Este es el tratamiento más eficaz para la sífilis; es más eficaz y más barato que los antibióticos orales.

En mayo de 2016, la 69.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud reconoció que la penicilina benzatínica es un medicamento esencial que escasea desde hace varios años. La OMS ha recibido notificaciones de desabastecimiento por parte de representantes y proveedores de atención prenatal de países con una elevada carga de sífilis de tres regiones de la OMS. La OMS está colaborando

con sus asociados para determinar en qué países hay escasez de este medicamento y contribuir a monitorear la disponibilidad mundial de la penicilina benzatínica con el fin de subsanar el desajuste entre las necesidades nacionales y el suministro del antibiótico.

### Clamidirosis

La clamidirosis es la ITS bacteriana más frecuente y las personas infectadas suelen padecer también gonorrea. Los síntomas de la clamidirosis incluyen la exudación y la sensación de ardor al orinar, aunque la mayoría de las personas infectadas no presentan síntomas. Incluso en su forma asintomática, la clamidirosis puede dañar el sistema reproductor.

La OMS está invitando a los países a que empiecen a aplicar inmediatamente las directrices actualizadas, tal y como se recomienda en la «Estrategia mundial del sector de la salud contra las ITS 2016-2021» aprobada por los gobiernos en la Asamblea Mundial de la Salud de mayo de 2016. Las nuevas directrices también están en consonancia con el Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, adoptado por los gobiernos en la Asamblea Mundial de la Salud de mayo de 2015.

Cuando se usan de manera correcta y sistemática, los preservativos son uno de los métodos más eficaces de protección contra las ITS

### Alerta, pregunta incómoda: ¿está fracasando la medicina?

Ver en **Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Integridad de la Ciencia y las Publicaciones Médicas**

Kristin Suleng

*El País*, 4 de septiembre de 2016

[http://elpais.com/elpais/2016/08/31/buenavida/1472648769\\_377736.html](http://elpais.com/elpais/2016/08/31/buenavida/1472648769_377736.html)

**Lo que el consumidor debe saber sobre la prescripción fuera de etiqueta. Asegúrese de que el medicamento es seguro para usos no aprobados por la FDA** (*What patients should know about off-label drug use. Make sure it's safe to take medicine beyond its FDA-approved purpose*)

Lisa Esposito

*US News and World Report*, 22 de abril de 2016,

<http://health.usnews.com/health-news/patient-advice/articles/2016-04-22/what-patients-should-know-about-off-label-drug-use>

Traducido por Salud y Fármacos

Estudios sugieren que una de cada cinco recetas es de productos que no han sido aprobados para esa indicación.

Quedarse sin poder hablar cuando está en un escenario y baja presión arterial son dos cosas diferentes. Sin embargo, a veces, el mismo fármaco puede ser prescrito para cualquiera de estos dos problemas. La FDA aprobó el Propranolol, o Inderal, para tratar problemas como la hipertensión, el ritmo cardíaco irregular conocido como fibrilación auricular y las migrañas. La ansiedad de desempeño, sin embargo, no aparece en el prospecto.

La utilización de medicamentos para usos no aprobados es frecuente, y a menudo implica tomar un medicamento para una condición médica diferente a aquella para la cual había sido diseñado. También puede referirse al uso de dosis o formas de administración diferentes a las aprobadas, como por ejemplo cuando se utilizan medicamentos aprobados para adultos en poblaciones pediátricas.

Aunque las estimaciones varían, algunos estudios sugieren que uno de cada cinco medicamentos de uso frecuente implica un uso fuera de etiqueta. En algunos casos, dicen los expertos, el uso fuera de etiqueta es apropiado, pero si se hace de forma prudente y reflexiva.

### No sin riesgos

No todos los usos de medicamentos fuera de etiqueta son iguales. Un estudio publicado en noviembre de 2015, en *Archives of Internal Medicine* comparó los medicamentos utilizados para indicaciones no aprobadas que contaban con o sin fuerte evidencia científica que sustentara su uso alternativo. Los investigadores, dirigidos por el Dr. Tewodros Egualé, profesor asociado con la Universidad de MCPHS en Massachusetts documentaron que cuando el uso fuera de etiqueta no se sustenta en bases científicas, los eventos adversos a medicamentos aumentan en un 54%.

Egualé dijo: "Documentamos que entre 11 o 12% de las prescripciones son para usos no aprobados, y cuatro de cada cinco de esos medicamentos carecen de base científica que respalde su utilización. No hay evidencia científica de que se puede utilizar este medicamento en particular para esta indicación específica para este problema de salud".

Un ejemplo de prescripción fuera de etiqueta que puede ser peligrosa, dice Egualé, es el consumo de quinina, un medicamento para tratar formas graves de malaria, en el tratamiento del dolor nocturno (y crónico) de piernas en pacientes afectados por el síndrome de piernas inquietas. La quinina solo se debe utilizar durante períodos cortos, dice, debido a la frecuencia de reacciones adversas que produce.

Hay usos fuera de etiqueta que son razonables, dice Egualé. "Hay problemas de salud para los que no tenemos un medicamento", dice. "Y el médico tiene que usar algo." Un buen ejemplo, dice, es el antidepresivo amitriptilina. Ahora se usa fuera de indicación para tratar el dolor de la fibromialgia, entre otros problemas, y hay evidencia de que puede ser utilizado de forma segura.

Según Egualé, la clave del uso seguro de medicamentos prescritos fuera de etiqueta está en la discusión entre el paciente y el médico. Hay una tendencia a exigir que en la receta electrónica los médicos incluyan las indicaciones de tratamiento, lo que permitiría que los farmacéuticos puedan detectar más fácilmente los errores de medicación.

### Pocas opciones

El uso de medicamentos antipsicóticos para tratar personas con Alzheimer sigue siendo controversial. A veces no hay más remedio, dice el doctor David Knopman, profesor de neurología en la Facultad de Medicina de la Clínica Mayo, vicepresidente y miembro del comité científico que asesora a la Asociación Médica de Alzheimer.

Si bien la FDA ha aprobado cuatro medicamentos para tratar los síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer, estos no alivian los trastornos del comportamiento que pueden afectar a algunas personas con demencia, dice Knopman, quien también es un consultor en Neurología de la Clínica Mayo. "Prácticamente todos esos tratamientos son fuera de etiqueta", dice.

Para los pacientes con demencia que se acompaña de agresividad física significativa y agitación, primero hay que agotar los tratamientos no farmacológicos, dice Knopman. Cuando eso falla, dice, lo que médicos en ejercicio dicen que es eficaz son los antipsicóticos que la FDA ha aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia y los trastornos psicóticos.

Sin embargo, varios de estos fármacos, como el Abilify, haloperidol y risperidona, tienen un "perfil de efectos secundarios muy desfavorable", dice Knopman, incluyendo síntomas que se observan en la enfermedad de Parkinson, como rigidez, temblores y problemas de equilibrio. Por lo tanto, dice, que no usaría esas drogas para el tratamiento de pacientes con demencia.

En su lugar, Knopman dice, una mejor opción sería la quetiapina, o Seroquel, que trata la agitación, pero no causa parkinsonismo. "Pero su prescripción es fuera de etiqueta", dice. "Nunca ha habido un estudio mostrando que Seroquel es eficaz en el tratamiento de personas con demencia". Otra cosa a tener en cuenta es que, al igual que otros antipsicóticos, incluye una advertencia de recuadro negro que exigió la FDA diciendo que acarrea un aumento del riesgo de muerte de pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia.

"Cuando nos vemos obligados a recurrir a un medicamento como la quetiapina para tratar la agresividad física, es porque los miembros de la familia no tienen otra herramienta para manejar a alguien", dice Knopman. "No pueden cuidarlos en casa porque golpean a los familiares. No pueden ser atendidos en un centro porque están golpeando a los cuidadores. Representan un gran problema... No es un asunto trivial".

### Los padres deben saber

Los ensayos clínicos que la FDA requiere para autorizar la comercialización de medicamentos suelen excluir a niños. Por lo que la Dra. Kathleen Neville, profesora de pediatría de la Universidad de Arkansas para las Ciencias Médicas / Hospital de Niños de Arkansas, dice que los niños son "definitivamente" más propensos a recibir medicamentos prescritos fuera de la etiqueta.

Un estudio de 2007 de los niños que fueron dados de alta en hospitales pediátricos encontró que casi el 79% estaban tomando uno o más medicamentos prescritos fuera de etiqueta. Según la Academia Americana de Pediatría, dos leyes recientes la Best Pharmaceuticals for Children Act (la ley de los mejores medicamentos pediátricos) y la Pediatric Research Equity Act (la ley de equidad en investigación en pediatría) han mejorado "la prescripción racional" para los niños y ha resultado en más de 500 cambios al etiquetado/ficha técnica.

Los padres deben saber que "fuera de etiqueta" no significa que no haya "ninguna evidencia", dice Neville. "La etiqueta puede mencionar un uso en adultos, pero que hay algo similar para

niños que nunca se ha estudiado. O bien, no se ha estudiado en la medida en que la FDA requiere para que esa información se pueda incluirse en la etiqueta/ficha técnica".

Neville es el director del programa de terapia experimental en ACH, donde se ve a niños con cánceres pediátricos difíciles de tratar. "Por eso, no tenemos la información," dice ella. "Estamos haciendo el estudio para conseguirla".

La FDA ha hecho un trabajo "maravilloso" para tratar de maximizar lo que puede hacer con la autoridad legislativa que tiene, dice Neville. Su consejo es: "Los padres deben poner presión, cuando eligen a los legisladores, para que los niños no se queden atrás."

### Conversaciones caso por caso

El síndrome de ovario poliquístico, o SOP, es la principal causa de la infertilidad femenina. SOP pone a las mujeres en riesgo de diabetes, enfermedades cardíacas y otros problemas médicos graves, y las expone a una gran variedad de síntomas que afectan su calidad de vida.

"La FDA no ha aprobado ningún medicamento para el SOP," dice la Dra. Kathleen Hoeger, profesora de obstetricia y ginecología y directora de la división de endocrinología reproductiva del Centro Médico de la Universidad de Rochester. "Así que es un verdadero déficit que tenemos en nuestro formulario de medicamentos".

Sin embargo, hay indicios de que algunos medicamentos aprobados por la FDA pueden ser útiles para tratar los síntomas de SOP en algunas mujeres, Hoeger explica. "Utilizamos las píldoras anticonceptivas, que están aprobadas para irregularidades en el periodo menstrual, que a menudo sufren las mujeres con SOP", dice ella. "Y usamos productos como la metformina, que está aprobada para el tratamiento de la diabetes y la prevención de la diabetes en mujeres con SOP, a pesar de que no necesariamente tengan diabetes, para ayudar con la resistencia a la insulina".

Conseguir que el seguro apruebe el uso de metformina puede ser un desafío, dice Hoeger, ya que la etiqueta no dice que esté indicado para SOP. Las nuevas formulaciones, como Glumetza, que está aprobada para la diabetes tipo 2, puede ser bastante cara, añade.

Aunque la FDA no haya aprobado un fármaco para un uso específico, podría tener valor, dice Hoeger. "La aprobación de la FDA depende de que la compañía farmacéutica esté dispuesta a hacer todos los estudios y poner todo el dinero que se necesita para superar los obstáculos que la FDA ponga para aprobar la comercialización del medicamento", dijo.

Hoeger dice en el caso de las mujeres que toman medicamentos no aprobados para enfermedades relacionadas con SOP: "Es importante que sepan que son para una indicación no aprobada. Para ellas es importante tener una conversación con su médico para conversar sobre las razones por las que piensan que este medicamento podría ser apropiado para ellos. Pero también para comprender que, en muchas situaciones, el análisis riesgo-beneficio es algo que el paciente y el médico hacen juntos".

### Consulte con el farmacéutico

Antes de dispensar medicamentos para uso fuera de etiqueta, Heather Free, una farmacéutica que ejerce en el Distrito de Columbia, habla con el médico u otro profesional de la salud para saber por qué él o ella está prescribiendo el medicamento de esta manera y si la dosis es adecuada. También pregunta sobre la seguridad general del medicamento para un paciente determinado.

Free, que es portavoz de la Asociación Americana de Farmacéuticos, dice que hay que conocer al paciente y sus otros riesgos para la salud. Por ejemplo, para alguien que planea tomar propranolol para mantener la calma antes de hablar en público, ella toma en consideración el efecto del fármaco sobre su salud. "Así que si no tienen un problema de la presión arterial y están tomando un bloqueador beta, ¿cuáles son los riesgos?" dice Free. "¿Tienen un pulso bajo? Porque todavía les bajará más."

Es importante que los pacientes conozcan los efectos secundarios de la medicación tan tanto como sea posible, dice Free. Y es crucial que los pacientes alerten a todos sus prescriptores sobre el uso del nuevo fármaco. "Podrían estar viendo a un neurólogo para su migraña y obteniendo este medicamento", dice. "Pero también se lo deben decir a su médico de atención primaria para que no se dupliquen o se le prescriban medicamentos muy similares que puedan interferir más que ayudar a la salud del paciente".

Puede hacer una búsqueda en la etiqueta de la FDA para aprender acerca de las indicaciones aprobadas, dosis y pauta de administración, y los efectos secundarios de un fármaco aprobado.

### La mayoría de los expertos que desarrollan guías de tratamiento para el cáncer tienen vínculos con la industria (Most experts who develop cancer treatment guidelines have ties to industry) Ver en [Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Conflictos de Interés](#)

Ed Silverman

Statnews, 25 de agosto de 2016

<https://www.statnews.com/pharmalot/2016/08/25/cancer-conflicts-interest-oncology/>

Traducido por Salud y Fármacos

### Ceritinib (Zykadia®) y cáncer de pulmón de células no pequeñas

Revue Prescrire 2016; 36(390):252

Traducido por Salud y Fármacos

Otro fármaco oncológico autorizado a pesar de una evaluación incompleta. Sin estudios comparativos pero con numerosos efectos adversos frecuentes y potencialmente graves.

Aproximadamente el 5% de todos los cánceres de pulmón son neoplasias de células no pequeñas que albergan una mutación del gen tirosina quinasa ALK. No existe una quimioterapia estándar para los pacientes con este tipo de cáncer localmente avanzado o metastásico en los que el tratamiento de primera línea no ha tenido éxito. Crizotinib, un inhibidor de la tirosina quinasa ALK,

no ha demostrado alargar la supervivencia, mientras que presenta efectos adversos frecuentes y potencialmente graves [1]. En comparación con otras quimioterapias, crizotinib parece prolongar la supervivencia libre de progresión durante algunos meses, según los criterios radiológicos.

Ceritinib (Zykadia®, Novartis), otro inhibidor de la tirosina quinasa ALK, se ha autorizado en la Unión Europea para uso en pacientes que han recibido tratamiento previo con crizotinib.

**Dos ensayos no controlados.** La evaluación clínica de ceritinib en esta indicación se basa principalmente en dos ensayos no comparativos que incluyeron un total de 303 pacientes. La respuesta tumoral se notificó en aproximadamente la mitad de los pacientes, pero en la mayoría de los casos, fue parcial y solo duró unos pocos meses. La ausencia de un comparador implica que no se puede estimar de forma fiable la eficacia de ceritinib [2, 3].

En 2018, se habrá completado un estudio en curso en el que se compara ceritinib con otras quimioterapias [2, 3].

**Numerosos efectos adversos e interacciones.** En los ensayos clínicos de ceritinib, el 13% de los pacientes tuvo al menos un efecto adverso grave [2]. Casi todos los pacientes experimentaron trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal), y la mitad de los pacientes presentaron signos de trastornos hepáticos (principalmente elevación de las transaminasas). Otros efectos adversos incluyeron trastornos visuales (reducción de la agudeza visual, visión borrosa, fotopsia), trastornos cardíacos (pericarditis, bradicardia, prolongación del intervalo QT) y neumonía [2]. Estos efectos también se conocen con crizotinib [4]. Asimismo existe el riesgo de erupción cutánea, hiperglucemia, elevación del nivel de lipasas y pancreatitis [2, 5].

Es probable que el metabolismo de ceritinib dé origen a muchas interacciones farmacocinéticas [2].

**En la práctica.** La evaluación de ceritinib en el cáncer de pulmón de células no pequeñas solo acaba de comenzar. Dado que los datos sobre la eficacia resultan inadecuados, los pacientes no deberían verse expuestos a los frecuentes, variados y en ocasiones graves efectos adversos de ceritinib.

Ceritinib cápsulas

Zykadia®

150 mg de ceritinib por capsula

fármaco antitumoral

inhibidor de la tirosina quinasa ALK

Indicación: "(...) cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado quinasa del linfoma anaplásico (ALK)-positivo (CPCNP) tratado previamente con crizotinib".

[autorización centralizada de la UE]

### Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire.

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

1- Prescrire Editorial Staff. "Crizotinib. Serious adverse effects but poorly documented efficacy in lung cancer". Prescrire Int 2013; 22 (143): 264.

- 2- EMA – CHMP. “Public assessment report for Zykadia. EMEA/H/C/003819/0000”. 26 de febrero, 2015: 105 páginas.
- 3- HAS - Commission de la transparence. “Avis-Zykadia”. 7 de octubre, 2015: 17 páginas.
- 4- Prescrire Rédaction. “1-4-8. Patients sous crizotinib”. *Rev Prescrire* 2015; 35 (386 suppl. inter actions médicamenteuses).
- 5- US FDA. “Medwatch Safety Information - Zykadia (ceritinib) Capsules”. Julio, 2015: 2 páginas.

### Codeína. **ISP Chile recomienda no administrar codeína a niños menores de 12 años**

*La Tercera*, 27 de julio de 2016

<http://www.latercera.com/noticia/nacional/2016/07/680-690439-9-isp-recomienda-no-administrar-codeina-en-ninos-menores-de-12-anos.shtml>

El Instituto de Salud Pública de Chile informó que la codeína, fármaco utilizado comúnmente en jarabes para la tos y para el tratamiento del dolor medio a moderado, no debe ser usado en menores de 12 años y en adolescente debe indicarse de manera restringida, esto porque según la revisión del perfil de seguridad de codeína realizada por la Agencia de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) y por el Comité de Riesgos en Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos, su uso podría tener efectos adversos graves tales como la depresión respiratoria e incluso la muerte.

Desde el año 2012 hasta la fecha el Centro Nacional de Farmacovigilancia del ISP, registra 9 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a codeína en pacientes entre 1 y 17 años. Aun cuando ninguna de estas notificaciones involucra depresión respiratoria o muerte asociada a codeína, el ISP decidió emitir una nota informativa para comunicar a la comunidad y a los profesionales de la salud, de modo que puedan incorporar estas recomendaciones a su práctica diaria.

El ISP, a través del Subdepartamento Farmacovigilancia, asesorado por su Comité de Expertos, desde el año 2012 ha estado evaluando el perfil de seguridad de la codeína, por lo cual ha emitido una resolución para que los titulares de registro sanitario de productos que contiene codeína, actualicen sus folletos de información al profesional y paciente, los que deben señalar lo siguiente: La codeína no debe ser usada en niños menores de 12 años. En niños entre 12 y 18 años, no debe ser utilizada para el manejo del dolor tras ser sometido a una intervención de amigdalectomía y/o adenoidectomía a causa del síndrome de apnea obstructiva del sueño.

La codeína no debe ser usada para el tratamiento de la tos y el resfriado en niños menores de 12 años.

No se recomienda el uso de codeína en adolescentes entre los 12 y 18 años cuya función respiratoria pudiera estar alterada, incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones de vías respiratorias altas o pulmonares, politraumatismo o procedimientos de cirugía importantes.

La codeína no debe ser usada en madres que amamantan, ni en pacientes para los que se haya comprobado que son metabolizadores ultrarrápidos del fenotipo de la CYP2D6.

Si los pacientes sienten que pueden estar teniendo una reacción adversa por codeína o cualquier otro medicamento, la recomendación es dirigirse al centro de salud más cercano y comunicar su sospecha al médico, químico farmacéutico o cualquier otro profesional de la salud. Si es posible, sugiérale al personal de salud que notifique el caso.

Se recuerda finalmente a los profesionales de la salud, que deben notificar al Programa Nacional de Farmacovigilancia del departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) del ISP, cualquier reacción adversa a medicamentos de la que tomen conocimiento.

### **Mizolastina: preferible cetirizina o loratadina**

*Revue Prescrire* 2016; 36 (387):16

Traducido por Salud y Fármacos

Más efectos adversos con mizolastina

En Francia se autorizó el uso oral de la mizolastina, un supuesto antihistamínico no sedante y no antimuscarínico, para el tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica estacional o perenne y la urticaria en adultos y niños mayores de 12 años [1, 2]. También está disponible una copia, con las mismas indicaciones que su referente [1].

Los antihistamínicos orales solo resultan moderadamente efectivos en pacientes con síntomas graves de rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica o urticaria. Antihistamínicos no sedantes y no antimuscarínicos como cetirizina y loratadina constituyen la mejor opción terapéutica. Mizolastina no es más efectivo que cualquiera de estos fármacos [2-5].

El perfil de efectos adversos de mizolastina consta principalmente de efectos sedantes en algunos pacientes (especialmente ancianos), fatiga, cefalea, trastornos gastrointestinales, sequedad bucal, incremento del apetito y el consiguiente aumento de peso [1, 2, 5]. Mizolastina también puede causar arritmias cardíacas con prolongación del espacio QT, así como bradicardia y taquicardia [2, 6]. El riesgo de prolongación del espacio QT parece ser inferior con cetirizina y loratadina [7]. A diferencia de estos fármacos, los estudios in vitro sugieren que concentraciones altas de mizolastina cierran los canales del potasio, un efecto compatible con el riesgo de arritmias cardíacas [8].

Mizolastina se metaboliza por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Para evitar potenciar sus efectos, incluyendo sus efectos adversos cardíacos, mizolastina no debe combinarse con inhibidores de esta enzima, que incluyen varios macrólidos y antifúngicos azoles. Mizolastina también debe evitarse en pacientes con factores de riesgo de torsade de pointes [2, 5].

En la práctica, mizolastina presenta un balance riesgo-beneficio menos favorable que otros antihistamínicos no sedantes y no antimuscarínicos. Cetirizina y loratadina son opciones terapéuticas mejores para aquellos pacientes que requieran terapia oral pero no debe haber una sobreutilización de los mismos.

#### Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire.

- 1- ANSM. "RCP-Mizollen". 3 de ene de 2014 + "RCP-Mizocler". 8 de noviembre, 2013: 10 páginas.
- 2- Prescrire Rédaction "24-1. Patients allergiques" *Rev Prescrire* 2015; 35 (386 suppl. interactions médicamenteuses).
- 3- Prescrire Rédaction. "Loratadine: en cas de symptômes trop gênants". *Rev Prescrire* 2008; 28 (296): 428.
- 4- Prescrire Editorial Staff. "Seasonal allergic rhinitis: limited effectiveness of treatments". *Prescrire Int* 2008; 17 (93): 28-32.
- 5- Prescrire Rédaction. "mizolastine-Mizollen°, Mistaline°. Un antihistaminique H1 de plus" *Rev Prescrire* 1999; 19 (201): 811-814.
- 6- Prescrire Rédaction. "Patientes enceintes gênées par une rhinite allergique". *Rev Prescrire* 2015; 35 (386): 912-918.
- 7- Prescrire Editorial Staff. "Cetirizine and loratadine: minimal risk of QT prolongation" *Prescrire Int* 2010; 19 (105): 26-28.
- 8- "Arrhythmias". In: "Martindale The complete drug reference". The Pharmaceutical Press, London, www.medicinescomplete.com acceso 25 de noviembre de 2015: 2 páginas.

#### VPH. Argentina. **Extienden la vacuna del VPH obligatoria a los varones de 11 años**

Clarín, 9 de noviembre de 2016

[http://www.clarin.com/sociedad/Extienden-vacuna-VPH-obligatoria-varones\\_0\\_1684031674.html](http://www.clarin.com/sociedad/Extienden-vacuna-VPH-obligatoria-varones_0_1684031674.html)

Así lo dispuso una resolución del Ministerio de Salud. Es la vacuna que previene el cáncer de cuello uterino, que en 2011 se incorporó para las niñas. Se busca el "impacto indirecto" inoculando a los varones. Vea Publicación BO

La vacuna para el VPH, que forma parte del Calendario Nacional obligatorio y gratuito para las niñas de once años, y cuyo propósito es reducir la incidencia de cáncer de útero en las mujeres, se extendió también a los varones, según una resolución del Ministerio de Salud publicada hoy en el Boletín Oficial.

Con el propósito de disminuir la circulación del virus considerado una de las causas primarias del cáncer de cuello uterino, así como también prevenir las enfermedades asociadas al VPH en varones, el Ministerio de Salud dispuso hoy una modificación al artículo 1° de la Resolución Ministerial N°563 del 10 de mayo de 2011.

Aquella disposición incorporaba al Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles con carácter gratuito y obligatorio a las niñas de once años. Con esta modificación, los varones nacidos a partir del año 2006 deberán recibir la vacuna al cumplir los 11 años. Es decir, las primeras inmunizaciones en varones comenzarán el año próximo.

Sucede que, de acuerdo a estadísticas de la propia cartera de Salud, el virus del VPH provoca en Argentina cerca de 5.000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino y aproximadamente 1.800 muertes al año.

En ese contexto, se prevé que la incorporación de varones preadolescentes a la campaña no sólo "tendría impacto indirecto al disminuir la prevalencia de circulación del virus con consecuente disminución de la enfermedad en la mujer" sino que también evitaría para ellos el contagio de enfermedades

asociadas al virus, como cáncer de pene, ano, boca o verrugas genitales.

La vacuna que integra el calendario nacional es la cuadrivalente y protege contra cuatro tipos del VPH: 16 y 18, que son responsables del 70% de los casos de cáncer de cuello uterino; además de 6 y 11, causantes de 9 de cada 10 casos de verrugas genitales. El virus del papiloma humano se transmite por vía sexual, a través de las mucosas, por lo que el preservativo ofrece una protección parcial. Este virus también puede provocar otros tipos de cáncer, como el anal, de pene y orofaríngeo (boca y faringe). Su aplicación es en dos dosis. La primera al cumplir los 11 años y la segunda por lo menos seis meses más tarde, sin límite de tiempo para completar el esquema.

Para eso, con el consenso de la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CONAIN), se determinó un esquema de dos dosis a varones de once años nacidos a partir del año 2006.

La resolución destaca también la necesidad de articular políticas con el Ministerio de Educación a fin de favorecer la vacunación de los niños y niñas de 11 años para lograr altas coberturas con esquema completo. Es que el nivel de cobertura de esta vacuna es una preocupación en el Ministerio de Salud, porque en los cinco años que lleva de vigencia la vacuna en niñas, 1,5 millones de chicas se aplicaron la primera dosis. Pero sólo 1 millón completó el esquema. Hay 500.000 chicas que no se aplicaron la segunda dosis.

La incorporación de los varones a la inmunización contra el VPH es un debate que se viene dando desde hace un tiempo como forma de prevención de enfermedades asociadas en los hombres. Países como Estados Unidos, Israel, Austria y Australia ya tenían incorporada esta vacuna para ambos sexos en el calendario de vacunación y en muchos países es optativa para los varones. En Argentina, ya estaba aprobada para ser aplicada a los chicos, pero no era obligatoria, hasta hoy.

#### VPH. Chile. **Apoderados presentan recurso de protección para suspender vacuna contra el papiloma**

Marié Scarpa

La Tercera, 9 de septiembre de 2016

<http://www.latercera.com/noticia/nacional/2016/09/680-696016-9-apoderados-presentan-recurso-de-proteccion-para-suspender-vacuna-contra-el.shtml>

La medida se presenta por la obligación que tienen los colegios municipales de implementar el procedimiento médico en comparación a los privados, y por la falta de información que existe sobre los efectos adversos que podrían existir para las niñas de enseñanza básica que lo reciban.

Con el objetivo de suspender indefinidamente la administración de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en menores, más de 30 apoderados de niñas que cursan entre 4° y 8° año de enseñanza básica presentan un recurso de protección en contra de la ministra de Salud, Carmen Castillo.

La medida interpuesta por los padres en el Palacio de Tribunales de Justicia, es respaldada por la diputada del Partido por la Democracia (PPD), Cristina Girardi, quien aseguró a La Tercera

que "si bien el Código Sanitario establece, con la modificación que se hizo en 2010, la obligatoriedad de las vacunas, la Ley de Derechos y Deberes del Paciente tiene un rango superior, que establece que las personas no pueden ser obligadas a recibir ningún tipo de procedimiento médico", salvo en casos en que la vida del paciente esté en riesgo.

Una de las principales críticas que se le hace a la medida, que inició una nueva versión de su campaña este 31 de agosto, es la imposición que aseguran que existe para los colegios municipales a la hora de administrar la vacuna. Caso que no se repetiría en centros académicos de carácter privado.

En el caso de este último tipo de colegios, Girardi señala que "todos le preguntan a los padres si autorizan o rechazan la vacuna. Les dan la opción y además le ponen ahí cuáles son las razones, les detallan una serie de alternativas de por qué rechazar la vacuna", asimismo les darían la opción de "no querer manifestar las razones de su rechazo" al tratamiento.

Por otra parte, la parlamentaria indica que "la ley también obliga a que la autoridad sanitaria informe adecuadamente a las personas que se van a someter a cualquier tipo de tratamiento o procedimiento médico", hecho que no ocurriría en el caso de las circulares que entrega el Minsal.

"Aquí no hay ningún tipo de información", asegura Girardi, quien agrega que "los efectos adversos súmamente graves" no aparecen en el documento entregado por la entidad gubernamental, a pesar de que sí se expongan en el prospecto elaborado por los laboratorios.

"Nos parece que el Ministerio está claramente vulnerando el derecho de las personas a recibir información", enfatiza la militante del PPD.

Gestión que también fallaría en la administración de la vacuna, la cual el fabricante indica que "debe ser puesta en tres dosis, que tienen que ser idealmente durante un sólo año, separando la primera de la segunda, con un lapso no mayor a los dos meses, y la segunda de la tercera, en un lapso no superior de seis meses", explica Girardi.

Por último, la diputada plantea la duda que existe sobre la adquisición de las dosis contra el VPH, ya que "no habiendo una situación de urgencia, el Ministerio está comprando esta vacuna vía trato directo" cuando tendría que ser "obligatoriamente por licitación pública".

En enero de este año, la Contraloría General de la República objetó este procedimiento médico contra el papiloma, debido a que los antecedentes reunidos por el Instituto de Salud Pública (ISP) para implementarlo no contarían con elementos suficientes para comprobar la seguridad y efectividad de la vacuna.

### **Los anuncios y la verdad sobre los medicamentos para el cáncer** (*Cancer-drug ads vs. Cancer-drug reality*) **Ver en Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Publicidad y Promoción**

Matt Jablowaug

*The New York Times*, 9 de agosto de 2016

[http://www.nytimes.com/2016/08/09/opinion/cancer-drug-ads-vs-cancer-drug-reality.html?\\_r=0&mtref=t.co&assetType=opinion](http://www.nytimes.com/2016/08/09/opinion/cancer-drug-ads-vs-cancer-drug-reality.html?_r=0&mtref=t.co&assetType=opinion)

Traducido por Salud y Fármacos

### **Argentina. La semana que viene se aprobaría la reforma a la ley de prescripción por nombre genérico**

*Mirada profesional.com*, 11 de agosto de 2016

<http://www.nacionysalud.com/node/8063>

Hay acuerdo en el Congreso para dar dictamen favorable al proyecto que modifica la denominada Ley de Medicamentos Genéricos, para prohibir la aparición de marcas comerciales en las recetas.

"Buscamos evitar abusos comerciales", dijo la legisladora autora de la norma. Especialistas convocados por la Comisión de Salud respaldaron la medida.

Desde que nació en plena crisis económica y social en el año 2002, la denominada Ley de Medicamentos Genéricos ha tenido un largo recorrido, y si bien la mayoría de los especialistas coincide en su beneficio, su cumplimiento es parcial. Incluso, en la actualidad, la mayoría de las recetas no cumple con la letra fría de la normativa. Por eso, se presentó un proyecto para reformar algunos artículos de la ley, para hacer más rígida la aplicación, y prohibir la aparición de nombres comerciales. La iniciativa comenzó a ser tratada en la Comisión de Salud de la cámara de Diputados nacional, y hay coincidencia en los diversos bloques para aprobarla la semana que viene. Los especialistas convocados coincidieron en la necesidad de tener una mirada social sobre los medicamentos.

El proyecto de la diputada nacional Carolina Gaillard fue tratado esta semana en la Comisión de Salud, que ella preside. Allí, los diversos bloques coincidieron en la posibilidad de aprobar la iniciativa, que prevé la obligatoriedad de prescribir medicamentos por su nombre genérico, sin sugerir nombres comerciales. "Como legisladores debemos trabajar para garantizar el acceso al bien social que es el medicamento", manifestó Gaillard.

Según se pudo saber, el proyecto cuenta con el visto bueno de la mayoría de los bloques políticos, y llegará a la sesión de la semana que viene de la cámara baja. El diputado Sergio Wisky, del bloque Cambiemos, apoyó esta iniciativa aunque solicitó esperar una semana más para la firma del dictamen de la comisión. "La ley de 2002 (vigente en la actualidad) estipula la obligatoriedad de prescribir por nombre genérico, pero prevé la posibilidad de mencionar la marca comercial del medicamento, de este modo la excepción se hizo regla. Es muy bajo el porcentaje de recetas que hoy cumplen con la ley vigente", expresó Gaillard.

"Con esta propuesta de modificación intentamos promover que la norma sea una herramienta eficaz para que los pacientes no sean víctimas de abusos comerciales y puedan elegir libremente los medicamentos consultando a su farmacéutico las distintas opciones de la droga prescrita por el médico, evitando que sea inducido a adquirir una en particular. Nosotros abordamos el acceso al medicamento como una política de Estado, enmarcada

en una política pública de Salud que lo garantice. Y en este sentido, como legisladores, debemos trabajar para garantizar el acceso al bien social que es el medicamento”, dijo.

Para apoyar su postura, en la última reunión de comisión la legisladora invitó a especialistas de la materia, para apoyar la reforma que fue presentada en su momento por la diputada nacional Gloria Bidegain (MC). Entre otros, estuvieron en el encuentro Jorge Rachid, médico sanitarista, Daniel Gollán, ex ministro de Salud de la Nación, Patricio de Urza, Vicedecano de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de la Plata y en presidente de la Agencia Nacional de Laboratorios Públicos (ANLAP), entre otros.

En su exposición, Rachid señaló que “la sanción de esta modificación a la ley de genéricos representa una política de Estado”. “Nosotros sostenemos y defendemos que el medicamento es un bien social y las reglas de juego no pueden quedar libradas al mercado; por eso, si hablamos de accesibilidad también debemos hablar de precios y de la estructura de costos”, agregó.

Por su parte, Gollán explicó que “los costos de los medicamentos ponen en jaque cualquier sistema de salud del mundo; la prescripción por genéricos es crucial ya que casi un tercio de la inversión en Salud se lo lleva la industria farmacéutica”. Asimismo, realizó un “llamado a los colegas médicos para que prescriban por el nombre genérico, ya que las normas en sí mismas no cambian la realidad. Con la ley no alcanza, hay que cumplirla”, concluyó.

Patricio de Urza, manifestó que “la producción pública de medicamentos genera una baja de precios y revela el verdadero

costo de la producción de medicamentos. Así que considero que esta ley abre una discusión sobre cómo el Estado se plantea el abordaje de las distintas aristas del tema medicamentos. Para nosotros, el rol del Estado es garantizar la accesibilidad al medicamento, ya que la industria farmacéutica tiene como fin maximizar sus ganancias”.

Por su parte, Rubén Sajem, presidente del Colegio de Farmacéuticos de la Ciudad de Buenos Aires, ratificó que “una gran mayoría de los médicos ya no receta por nombre genérico sino que lo hace por marca comercial, y los farmacéuticos se ven obligados a suministrar el medicamento, ya que si no podrían incurrir en abandono de persona”.

La ley de prescripción por nombre genérico fue aprobada en agosto de 2002, un proyecto que contó con un amplio respaldo del justicialismo, el ARI, el radicalismo, Polo Social, Frente para el Cambio, los partidos provinciales, y sólo anunciaron su voto negativo Marta Alarcía y se abstuvieron los legisladores de Autodeterminación y Libertad. Según cálculos extraoficiales del Ministerio de Salud en esos días, con la sanción de esta ley “se podría ahorrar un 60 por ciento los costos en medicamentos de la población, que representarían una cifra cercana a los 4.000 millones de pesos anuales”.

“Recetar por nombre genérico era sólo el comienzo de una política para regular el mercado de medicamentos. Además, había que fomentar un mercado de genéricos, que la Argentina aún no tiene, excepto para muy pocos productos, como los que se utilizan para tratar el VIH/sida”, sostiene Aldo Neri, ex ministro de Salud.

## Farmacia

### Los farmacéuticos pueden prevenir la polifarmacia haciendo seis preguntas (6 Questions Pharmacists Can Ask to Prevent Polypharmacy)

Allison Gilchrist

Pharmacy Times, May 31, 2016

<http://www.pharmacytimes.com/news/6-questions-pharmacists-can-ask-to-prevent-polypharmacy#sthash.EHxrCRpV.dpuf>

Traducido por Salud y Fármacos

El uso innecesario o inadecuado de los medicamentos es un problema costoso y potencialmente mortal.

Como el modelo de atención a la salud se centra alrededor del diagnóstico y la prescripción de medicamentos, se presta poca atención a la necesidad de disminuir, reducir o interrumpir la terapia inadecuada. De hecho, pocas guías clínicas incluyen anular una prescripción de medicamentos, y esta omisión en el modelo de la medicina basada en la evidencia contribuye a que los prescriptores vacilen o sean renuentes a modificar las pautas de tratamiento que han establecido otros proveedores de servicios.

La polifarmacia resultante puede afectar de manera desproporcionada a los pacientes mayores, que en promedio a los 65 años están tomando cinco medicamentos y a los 85 toman

siete, a menudo para tratar varias enfermedades crónicas diferentes.

Si no se anula una prescripción que se asocia o contribuye a efectos adversos puede tener graves consecuencias, explicó Thomas R. Clark, RPh, MHS, CGP, director ejecutivo de la Comisión para la Certificación en Farmacia Geriátrica, en una entrevista previa con Pharmacy Times.

Como regla general, “cuanta más medicación tome un paciente, mayor es el riesgo de reacciones adversas a los medicamentos y de interacciones”, dijo el Dr. Clark.

Sin importar la edad, los farmacéuticos deben hacerse las siguientes preguntas al hacer la reconciliación de medicamentos para evitar la polifarmacia.

### 1. ¿El paciente está utilizando los medicamentos para las indicaciones aprobadas por la FDA?

Una forma fácil de eliminar una medicación innecesaria es cuestionar una receta de uso fuera de etiqueta.

Por ejemplo, la naltrexona oral está aprobada para el tratamiento de la dependencia al alcohol y los opiáceos, pero la evidencia preliminar sugiere que podría ser beneficiosa en el tratamiento de

los trastornos del control de impulsos, como la cleptomanía, ludopatía compulsiva, o el estirarse el pelo compulsivamente. Otros usos fuera de etiqueta incluyen la prevención de la conducta autolesiva y el tratamiento de la fibromialgia. Sin embargo, los farmacéuticos deben saber que la información existente no es suficientemente convincente para justificar su uso para cualquiera de estas indicaciones.

En estas situaciones, los farmacéuticos deberían ponerse en contacto con el prescriptor porque algunas condiciones generan necesidades de atención complejas, pudiendo requerir la polifarmacia.

## 2. ¿Alguno de los medicamentos que toma el paciente interactúa con otros?

Es importante que los farmacéuticos y los prescriptores hagan un esfuerzo en reducir el número de medicamentos que toma un paciente para minimizar el riesgo de que interactúen con otros, produciendo efectos que pueden oscilar entre leves y mortales.

Se ha demostrado que los sustratos de la CYP3A4, por ejemplo, metabolizan y por lo tanto reducen el efecto de aproximadamente la mitad de los fármacos en el mercado. Este tipo de interacción de medicamentos puede ser más frecuente de lo que comúnmente se piensa, ya que el efecto reducido del fármaco puede atribuirse erróneamente a la falta de respuesta del paciente.

Además, los anticolinérgicos se identificaron en los criterios de Beers 2015 porque tomar más de un medicamento de esta clase, lo que también se conoce como carga anticolinérgica, se asocia a deterioro cognitivo.

Puede obtener una lista detallada de las 10 interacciones de medicamentos que el farmacéutico debe conocer en los siguientes enlaces  
<http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2002/2002-11/2002-11-7010>  
<http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2013/october/2013/drug-supplement-interactions-patient-awareness-is-key>

## 3. El paciente ¿toma suplementos nutricionales?

El riesgo de polifarmacia va más allá de los medicamentos recetados.

Muchos pacientes creen que los suplementos nutricionales carecen de efectos adversos, por lo que las consecuencias de las posibles interacciones entre medicamentos y suplementos no son necesariamente bien comprendidas.

El paso más importante que los farmacéuticos y otros proveedores de servicios de salud pueden dar para tratar de limitar el número de interacciones adversas medicamento-suplemento es preguntar a los pacientes sobre todos los medicamentos que consumen. Los estudios han demostrado que si no se les pregunta directamente, los pacientes no suelen mencionar los suplementos ni las medicinas alternativas que consumen.

Las vitaminas A y E pueden producir interacciones graves, incluyendo un aumento del efecto anticoagulante y, por tanto, se deben monitorear de cerca cuando toman warfarina. Además, el magnesio puede disminuir la absorción de antibióticos y por lo

tanto se debe consumir por separado, ya sea 2 horas antes o 6 horas después de tomar un antibiótico.

## 4. ¿Los efectos secundarios de los medicamentos son mayores que sus beneficios?

Para algunos pacientes, los efectos secundarios asociados a un medicamento en particular (o la polifarmacia en general) pueden no ser superiores a los beneficios esperados.

Un estudio de Kaiser Permanente encontró que los hombres que toman múltiples medicamentos son más propensos a sufrir disfunción eréctil severa (ED). Los fármacos más comúnmente asociados con la disfunción eréctil son los antihipertensivos, incluyendo los betabloqueantes, tiazidas y clonidina; los medicamentos psicogénicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación selectiva de la serotonina, antidepresivos tricíclicos, litio e inhibidores de la monoaminoxidasa; y los medicamentos que interfieren con la testosterona.

En este enlace puede ver los efectos secundarios desagradables de algunos medicamentos

<http://www.pharmacytimes.com/contributor/alex-barker-pharmd/2016/03/10-disgusting-potential-drug-side-effects>

## 5. ¿Se está siendo utilizado alguno de los medicamentos para tratar los efectos secundarios de otro?

Los adultos mayores suelen ser víctimas de la "cascada de la prescripción" que se produce cuando "nuevos síntomas acaban siendo tratados con un medicamento nuevo en lugar de suspender o cambiar el medicamento que está causando el síntoma", explicó el Dr. Clark

Si un paciente está recibiendo un medicamento para tratar la náusea inducida por la medicación, por ejemplo, los farmacéuticos pueden ofrecer recomendaciones simples que pueden reducir las náuseas y permitir que el paciente tome un medicamento menos. A menos que un medicamento tenga que consumirse con el estómago vacío, se puede aconsejar que los pacientes tomen sus medicamentos con los alimentos. La hora del día en que toma un medicamento también puede ser una consideración importante para prevenir las náuseas causadas por los mareos.

Mientras tanto, la polifarmacia adyuvante es muy común en la medicina psiquiátrica, por ejemplo la trazodona a menudo se prescribe para contrarrestar el insomnio producido por el bupropión.

## 6. ¿Alguna de las condiciones del paciente puede tratarse sin medicamentos?

A veces, el medicamento recetado no es la única opción para tratar una determinada enfermedad.

Por ejemplo, hay una serie de opciones de autotratamiento no farmacológico para la acidez estomacal que los pacientes pueden probar. Elevar la cabecera de la cama, bajar de peso, y evitar comer tarde en la noche son medidas basadas en evidencia que logran mejorías clínicas.

Para las alergias, los pacientes también pueden probar las estrategias no farmacológicas que reducen su exposición al alérgeno, como minimizar la exposición al polen o moho

manteniendo las ventanas y las puertas cerradas durante la temporada de polen y limitando el tiempo que pasan al aire libre durante las horas en que hay mayor carga de polen, en el lugar de usar antihistamínicos o corticosteroides inhalados

**El programa de reconciliación de medicamentos de una aseguradora reduce los reingresos y el costo.** (*An insurer's care transition program emphasizes medication reconciliation, reduces readmissions and costs*)

Polinski JM, Moore JM, Kyrychenko P, et al.

*Health Affairs* 2016; 35 (7):1222-1229

<http://content.healthaffairs.org/content/35/7/1222.abstract>

Traducido por Salud y Fármacos

**Resumen**

Los programas de reconciliación de medicamentos cuando un paciente es dado de alta pueden reducir la incidencia de eventos adversos a los medicamentos, pero la evidencia del impacto de la reconciliación de medicamentos en las tasas de reingreso y los costos del cuidado de la salud es menos clara.

Los investigadores estudiaron un programa de transición diseñado por una aseguradora que consistía en que los farmacéuticos hicieran una reconciliación de los medicamentos a través de visitas a domicilio y llamadas por teléfono y exploraron su impacto en pacientes de alto riesgo. Estudiaron si la participación voluntaria en el programa se asociaba a una mejor utilización de los medicamentos, reducía las readmisiones y producía ahorros netos. Los participantes en el programa tuvieron una reducción del riesgo relativo de readmisión a los 30 días de haber recibido el alta del 50% y una reducción del riesgo absoluto del 11,1%.

El programa ahorró US\$2 por cada US\$1 invertido. Estos resultados representan la evidencia real de que los programas iniciados por la aseguradora y la implementación de un programa de cuidados dirigido por farmacéuticos al dar de alta al paciente, centrado pero no limitado a la reconciliación de medicamentos, tiene el potencial tanto de mejorar los resultados clínicos como de reducir los costos totales de atención.

**Argentina. Los colegios de farmacéuticos le responden a la Academia Nacional de Medicina**

*Parlamentario*, 14 de septiembre de 2016

<http://www.parlamentario.com/noticia-94888.html>

Los colegios de farmacéuticos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (COFyBCF) y de la provincia de Buenos Aires se pronunciaron en favor del proyecto de ley de la diputada Carolina Gaillard y respondieron a las críticas de la Academia Nacional de Medicina.

El proyecto de Gaillard, que propone la eliminación definitiva del nombre comercial (o marca) del medicamento en las recetas a fin de asegurar el derecho de acceso a los medicamentos a un precio razonable, fue criticado la semana pasada por la Academia Nacional de Medicina.

En un comunicado titulado "El médico prescribe, el farmacéutico dispensa", el COFyBCF aclara que han "advertido que algunas

entidades médicas pretenden imponer su propio criterio e intervenir en actividades que son propias del ejercicio profesional farmacéutico, como es el caso de la dispensación, aún manifestándose en contra de expresas normativas legales".

En línea con el proyecto de Gaillard, que brega por el acceso a medicamentos de calidad a bajo costo, el COFyBCF resalta que "se debe procurar que los pacientes no sean víctimas de abusos comerciales y puedan elegir libremente los medicamentos consultando a su farmacéutico las distintas opciones del fármaco prescripto en la receta, evitando que sean inducidos a adquirir una marca en particular, cuando no haya fundamentos que lo avalen".

En el mismo sentido, el Colegio de Farmacéuticos bonaerense denuncia "un enorme desconocimiento de las leyes vigentes" del doctor Manuel Martí, presidente de la Academia Nacional de Medicina; e invitaron a "revisar los informes de la Organización Mundial de la Salud y otras instituciones académicas sobre cómo el uso de la Denominación Común Internacional (nombre que se utiliza para referirse a los medicamentos genéricos) 'disminuye errores de prescripción y aumenta la accesibilidad al medicamento'".

**Un comunista ha catapultado el interés por los medicamentos baratos en Chile** (*A communist has sparked a cheap-medicine frenzy all across*)

Laura Millan Lombrana

*Bloomberg*, July 13, 2016

<http://www.bloomberg.com/news/articles/2016-07-13/a-communist-has-sparked-a-cheap-medicine-frenzy-all-across-chile>

Traducido por Salud y Fármacos

Los alcaldes de Chile están abriendo farmacias 'populares' para vender medicamentos baratos. Más del 90% del mercado farmacéutico chileno está controlado por tres grupos.

En Chile, un país donde la libertad de empresa es casi sacrosanta, un alcalde comunista está revolucionando el sistema inspirando a los gobiernos locales a meterse en el negocio de las droguerías y ofrecer precios reducidos a una población que ha cada vez confía menos en las grandes cadenas de farmacias.

Durante el último año 58 gobiernos municipales han abierto las denominadas farmacias "populares" y decenas más lo harán durante los próximos meses, según Daniel Jadue, alcalde de Recoleta, el barrio popular de Santiago, que Jadue supervisa fue el primero en abrir una. Sus descuentos - llegando a ser del 78% en comparación con los medicamentos que se venden en las farmacias controladas por las cadenas equivalentes a Walgreens, Boots Alliance Inc. y Fomento Económico Mexicano SAB - tuvo éxito inmediatamente. Incluso los consejos locales de las regiones más favorecidas, que normalmente desaprueban cualquier intervención del Estado, están adoptando el modelo.

Jadue dijo: "Las farmacias han antepuesto sus propios beneficios económicos al bienestar de la gente". "Nuestras farmacias municipales están empezando a cambiar el modelo de farmacias en Chile".

### Los abusos percibidos

Igual como la indignación por la alza de precios de los medicamentos aumenta en EEUU, Reino Unido y China, los chilenos han estado quejándose durante años por lo que se percibe como abuso de un sector farmacéutico que está dominado por sólo tres empresas. Un fallo de la corte en 1995 y otro en 2012 sacaron a la luz que las Farmacias Ahumada SA, Farmacias Cruz Verde SA y Salcobrand SA se habían puesto de acuerdo para subir los precios de los medicamentos. La fijación de precios agregó una pesada carga a las familias que ya enfrentaban los altos costos del cuidado de la salud.

Los chilenos cubren el 53% de su gasto en salud a través de las primas de seguros y pagos directos, según un informe de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, el porcentaje más alto en el grupo de 35 miembros. El gobierno paga el resto.

Las farmacias municipales representan una ruptura con la tradición chilena, donde la economía de libre mercado fue consagrada por los llamados Chicago Boys durante la dictadura de Augusto Pinochet. Las tiendas pueden socavar la competencia comercial comprando ambos productos, genéricos y de marca, a bajo precio en el sistema de atención de salud del estado y negociando directamente con las empresas farmacéuticas. Las ventas son solo para las personas con recetas que duran al menos seis meses.

### Resolviendo problemas

"El sistema es un éxito y ha detonado un debate sobre como el gobierno local puede solucionar los problemas que el estado a veces no puede solucionar", dijo Jadue.

Por ahora, las tiendas no son una amenaza para las tres grandes cadenas. Farmacias Ahumada es propiedad de Walgreens, que tiene ventas anuales globales de US\$118 millones, mientras que Femsá compró Cruz Verde del año pasado. Salcobrand pertenece a la familia de magnates bancarios Yarur. En diciembre de 2014 había un total de 2.955 farmacias en Chile.

Aun así, las farmacias municipales podrían convertirse en un estorbo, ya que un tercio de los 346 ayuntamientos que tiene Chile planean tener su propia farmacia en un año. Ahumada y Salcobrand se negaron a comentar sobre el impacto en sus ventas.

### Igualdad de condiciones

Cruz Verde dio la bienvenida a la competencia, pero dijo en una respuesta escrita a nuestras preguntas, que cuando compran medicamentos, las farmacias deben hacerlo en igualdad de condiciones. La compañía también dijo que las droguerías más pequeñas, las farmacias vecinales independientes pueden verse afectadas ya que tienden a estar en las mismas áreas que los almacenes municipales.

No todo el mundo ve las nuevas farmacias como un rotundo éxito. Al proporcionar productos farmacéuticos de bajo costo, podrían disuadir a las empresas de entrar en un mercado de farmacias altamente concentrado, dijo Hugo Caneo, director del Centro de Gobierno Corporativo de la Universidad de Chile.

"Las farmacias municipales son en realidad empresas municipales, y tenemos que preguntarnos si esta es la mejor solución", dijo Caneo. "Podrían estar convirtiéndose en una especie de barrera de entrada al mercado chileno."

La gente que estaba haciendo cola en la farmacia municipal en Recoleta tenía una visión más sencilla.

### 'Beneficio enorme'

"Las compañías han sacado enormes beneficios de las enfermedades de la tercera edad", dijo German Vergara, un cliente. "Mi madre necesita una gran cantidad de medicamentos, al igual que cualquier persona de su edad: No puede caminar, tiene problemas con sus rodillas, sus huesos, su vista y tiene alergias. Ahora, al menos, cubrimos los costos con su pensión".

Detrás de él estaba María Cornejo, de 56 años de edad, quien compraba medicamentos para sus padres, gafas para su marido y gotas para los ojos para ella.

"El doctor me dijo que tengo que usar las gotas seis veces al día, pero cuestan casi Pch20.000 (US\$30) en las farmacias normales y cada botella sólo dura un mes", dijo. "Terminé usándolas menos veces al día para que durarán más". Ahora, ella los compra por Pch9.000.

### Chile. Farmacias deberán mostrar en pantallas información sobre precios y stock de genéricos

Judith Herrera C

La Tercera, 7 de septiembre de 2016

<http://www.latercera.com/noticia/nacional/2016/09/680-695792-9-farmacias-deberan-mostrar-en-pantallas-informacion-sobre-precios-y-stock-de.shtml>

Las farmacias tendrán que contar con un sistema informático que permita a los usuarios acceder de forma simultánea a la información sobre precios y stock de los medicamentos genéricos que estén comprando, por ejemplo, a través de pantallas. Así lo indica una de las nuevas modificaciones que propuso el Ejecutivo a la Ley de Medicamentos 2, que se discute, con urgencia suma, en la Comisión de Salud del Senado. Se trata de una indicación sobre los cambios a la forma de venta de fármacos y busca solución a ciertos problemas existentes en el mercado, como la diferencia de los precios de éstos, a pesar de ser del mismo principio activo y del mismo laboratorio, o la falta de stock de algunos productos.

Además, esta modificación del Ejecutivo podría ser una salida a la discusión que ha surgido por el cambio incorporado a la prescripción de la receta médica, la que deberá realizarse por medio del nombre genérico y no el de fantasía. Esto, debido a que una de las críticas hacia la nueva forma de recetar apuntaba a que el usuario tendría que pedir el genérico en la farmacia, lo que podrá causar, si el establecimiento tenía un contrato determinado con algún laboratorio, a que se le vendiera un medicamento más caro que éste, por el margen de ganancia.

La modificación permite que el consumidor pueda acceder al stock disponible del producto, por lo que el vendedor no podrá negar la venta del fármaco. Junto a esto, además, los locales deberán contar con una lista de precios que deberá estar a disposición del público.

“Todo lo que sea información al paciente es bueno, porque evita abusos y las malas prácticas de negar una venta determinada u orientar la venta hacia algunos productos que tengan mejor margen”, sostuvo Adrián Vega, presidente de la Cámara Nacional de Laboratorios Farmacéuticos (Canalab).

Asimismo, los nuevos cambios propuestos por el Ejecutivo también se dirigen a la relación entre laboratorios y farmacias. Uno de los artículos señala que los proveedores no podrán discriminar a los establecimientos por no pertenecer a una cadena o asociación, y se prohibirán, respecto de la determinación de las políticas de precios, las “consideraciones que tengan relación con volúmenes, precios o márgenes de utilidades de medicamentos”.

Sumado a esto, se añade que “las farmacias sólo podrán celebrar convenciones adicionales con los proveedores, cuando se trate de servicios relacionados demostrables, justificados y cuyo objetivo sea lícito”.

Sin embargo, uno de los puntos más importantes y que podría causar debate es la indicación que dice que “los contratos y sus modificaciones, celebrados entre dichas partes, deberán ser remitidos, para su eficacia, al Instituto de Salud Pública de Chile”.

José Luis Cárdenas, presidente de la Asociación de Productores Locales de Medicamentos (Prolmed), señala que apoyan “las iniciativas que favorezcan mayor transparencia en el mercado farmacéutico”, pero indicó su preocupación de que “se le conceda al ISP facultades que son propias de la Fiscalía Nacional Económica y que desnaturalizan la función sanitaria de este servicio público”.

Adrián Vega afirmó que “nos llama la atención que se esté involucrando el Ministerio de Salud y el ISP en estos aspectos que son más bien económicos y administrativos, y que no son sanitarios”. Además, respecto, específicamente del tema de los contratos, aseveró que “no entendemos ese punto, porque los contratos son privados. ¿Qué es lo que regularán ahí? Además, tampoco se indica qué tipo de contrato, y no creemos que sea algo pertinente al ISP”.

**Inglaterra. En Inglaterra miles de farmacias en riesgo de cierre** (*Thousands of pharmacies in England 'at risk of closure'*)  
*BBC News*, 23 May 2016

<http://www.bbc.com/news/health-36343005>

Traducido por Salud y Fármacos

En Inglaterra, miles de farmacias locales están en riesgo de cierre debido a los recortes que ha hecho el Departamento de Salud, ha dicho un grupo de defensa de los farmacéuticos.

Pharmacy Voice, que representa a las farmacias, dice que una de cada cuatro personas que no tengan acceso a un farmacéutico de la comunidad irá en su lugar a ver a su médico de cabecera.

Pero el gobierno dice que en algunas zonas los puntos de venta están demasiado juntos.

Se propone ofrecer a más personas el acceso a una oficina de farmacia.

El Departamento de Salud de Inglaterra dice que como media las farmacias comunitarias reciben alrededor de £220.000 anuales del Sistema Nacional de Salud (NHS).

También dice que demasiadas farmacias están demasiado cerca unas de otra, un 40% están ubicados en grupos de tres o más dentro de una distancia de 10 minutos el uno del otro.

Como resultado, el gobierno propone reducir la cantidad de fondos que algunos reciben, con lo que se ahorraría £170 millones.

El número de farmacias ha crecido en un 20% desde 2003.

Según las propuestas, algunas farmacias recibirán más fondos del NHS para asegurar que todo el mundo tiene acceso a una farmacia comunitaria

#### “Los servicios vitales ”

Pharmacy Voice dice que sus miembros desempeñan un papel clave en la prestación de servicios de salud a la comunidad, y alivian la presión sobre los médicos de cabecera que tienen demasiado trabajo.

Se dice que los planes de gobierno ocasionarían el cierre de hasta unos 3.000 farmacéuticos de la comunidad, sobre todo en zonas desfavorecidas donde hay una mayor concentración de tiendas, y también donde la necesidad de sus servicios es mayor.

El profesor Rob Darracott, director general de Pharmacy Voice, dijo: “La gente está cada vez más consciente del papel que desempeña la farmacia local, no sólo por dispensar medicamentos, sino por dispensar servicios vitales de salud.

“Asesorar y ayudar a la gente a tratar dolencias de poca importancia es un punto de partida, pero cada vez más, la farmacia está jugando un papel clave en ayudar a las personas a llevar una vida más saludable a través de intervenciones para dejar fumar y en programas de control de peso.

“Estos son pasos importantes para aumentar la esperanza de vida en algunas de las comunidades más desfavorecidas.

“La pérdida de una farmacia local en estas áreas simplemente no es una opción.”

#### Mejor tecnología

Cerca de 80-90% de la financiación de una farmacia cualquiera proviene del NHS.

La consulta pública sobre las propuestas se cierra el martes.

El Dr. Keith Ridge, director de productos farmacéuticos en Inglaterra, dijo que las farmacias comunitarias son una parte vital del sistema de salud y cuidado.

"Por eso estamos consultando sobre los cambios que van a integrar mejor las farmacias en el NHS. Estamos buscando la manera de hacer un mayor uso de las habilidades de los

farmacéuticos en las consultas de medicina general, A & E, las residencias y otros centros, y utilizaremos mejor uso la tecnología".

"Estas propuestas nos asegurarán un sector farmacéutico moderno, eficiente, que entregue servicios de apoyo a los pacientes cuando y donde los necesiten".

## Distribuidores/administradores de beneficios de farmacia

EE UU. **Aumenta la presión sobre los que manejan los programas de beneficios farmacéuticos** (*Pharmacy-Benefit Managers under pressure*)

Bill Alpert

Barrons, 23 de julio de 2016

<http://www.barrons.com/articles/pharmacy-benefit-managers-under-fire-1469247082>

Traducido por Salud y Fármacos

Este año, los medicamentos de alto precio tienen a todos molestos. Y con buenas razones. Mientras en EE UU el gasto en salud está creciendo más rápido que la economía, el gasto farmacéutico está creciendo todavía más rápidamente. Los nuevos tratamientos para la artritis y el cáncer, sin duda merecen una prima, pero las facturas de farmacia no pueden crecer descontroladamente.

Hay toda una industria para mantener las facturas de los medicamentos bajo control, a saber, los administradores de las prestaciones de farmacia o PBMs. Líderes como Express Scripts Holding y las unidades de prestaciones de farmacia de CVS-Health y de UnitedHealth Group han obtenido grandes ganancias en los últimos años, mientras prometían frenar la tendencia al alza de los precios de los medicamentos. Pero su incesante aumento cuestiona su eficacia.

Hay otras razones para que los inversores se pregunten por las perspectivas de los PBM. Después de haber subido durante la década pasada cuatro veces más que el mercado, las acciones de Express Scripts cayeron en picado a principios de este año, cuando su principal cliente comercial, la compañía de seguros de salud Anthem afirmó en una demanda legal que Express Scripts estaba cobrando US\$3.000 millones adicionales por año. Express Scripts disputa los cargos, y las acciones han comenzado a recuperarse. Pero los analistas temen que el PBM perderá el negocio con Anthem y, con ello, hasta el 20% de sus ingresos.

Lo que representa un desafío mayor es el lanzamiento reciente de la Alianza para la Transformación de la Salud, una coalición de 30 de los mayores empresarios del país que desean obtener más por el dinero que invierten en servicios de salud. Su lista incluye a American Express, Caterpillar, Coca-Cola, IBM, Shell Oil, y Verizon Communications (una lista de los primeros 20 que se han unido aparece en el gráfico). Como grupo, gastan más de US\$20.000 millones al año en programas de beneficios para la salud.

Descontentos con la situación del sistema de salud, las empresas se han puesto como objetivo lograr que los medicamentos de

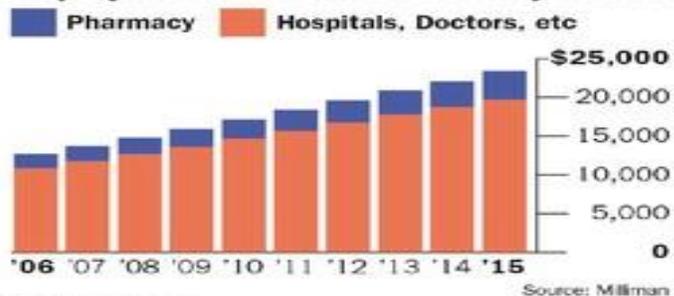
venta con receta sean más asequibles a sus seis millones de empleados. Lo harán reescribiendo sus contratos con los proveedores de servicios de farmacia y eliminando el porcentaje de beneficio no revelado que se traduce en mayores ganancias para la industria PBM. A cambio, los PBMs recibirían una compensación para cubrir principalmente los gastos administrativos, que sería significativamente inferior a la actual.

"Este claramente no es el modelo de negocio que los grandes PBMs tienen hoy en día", señala David Dross, que dirige la práctica de consultoría de prescripción de la unidad de Marsh & McLennan en Mercer. "Sería pedirles que se alejaran de su forma de hacer negocios".

### Health-Care Costs Keep Rising

Companies (listed below) are joining forces to contain insurance costs, led by drug expenses.

#### Employer's Cost to Insure a Family of Four



#### HTA Members:

American Express	Ingersoll Rand
American Water	International Paper
BNSF Railway	Lincoln Financial Group
Brunswick	Macy's
Caterpillar	Marriott International
Coca-Cola	NextEra Energy
DuPont	Pitney Bowes
HCA	Shell Oil
Hartford Fin'l Svc Group	Verizon Communications
IBM	Weyerhaeuser

Comprobar si los miembros de la alianza pueden eliminar los excesos de sus contratos con los PBM podría tomar varios años. Muchas de estas grandes empresas son, probablemente, clientes de Express Scripts o CVS (CVS), que dominan esta parte del mercado. Sus márgenes de beneficios se verían seriamente afectados. UnitedHealth Group (UNH), a pesar de que se vería perjudicada por cualquier tendencia a la baja de precios, está menos expuesta a las acciones de la alianza.

A US\$79, las acciones de Express Scripts reflejan las preocupaciones por Anthem. Se intercambian a sólo 12 ½ veces los beneficios esperados de este año. Si los clientes grandes se rebelan, sin embargo, este PBM podría ver como sus ganancias y el precio de sus acciones se reduce sustancialmente. CVS también podría verse seriamente perjudicada porque alrededor del 39% de sus ingresos provienen de la administración de beneficios de farmacia y de la farmacia especializada, sobre todo porque se cotiza al respetable múltiple de 17 veces. UnitedHealth genera sólo el 16% de sus ganancias de su PBM, y por tanto, su múltiple de 18 veces sería vulnerable, pero menos que los demás. El líder de la industria, Express Scripts, ha crecido diez veces desde que Barron ensalzó sus perspectivas años atrás ("Rx para la Prosperidad" 20 de enero de 2003). Esos emocionantes días se han terminado.

La mayoría de los estadounidenses, alrededor de 170 millones, obtienen sus beneficios de salud a través del empleo. Mantener estos beneficios no ha sido barato. Como mostramos en el gráfico adjunto, en EE UU, el costo anual de los servicios de salud patrocinados por el empleador para una familia de cuatro personas aumentó 84%, a casi US\$25.000, durante la década que terminó en 2015, según la consultora de seguros en Milliman. El costo de los medicamentos representa el 16% del total, algo menos que los hospitales o los médicos. Sin embargo, el costo de los medicamentos ha aumentado más rápidamente que cualquier otro gasto en salud. Es de un 102% durante la misma década. Sólo el año pasado, creció un 14%.

Durante el año pasado, los medicamentos especializados de alto precio fueron responsables de gran parte de la explosión del gasto. Los que más contribuyeron no son las misteriosas píldoras, exageradamente caras por las que se conoce a Turing Pharmaceuticals, bajo Martin Shkreli, y Valeant Pharmaceuticals International, sino más bien los medicamentos de las compañías farmacéuticas convencionales para enfermedades prevalentes como el cáncer y la hepatitis C, que fácilmente pueden costar US\$50.000 por tratamiento. Muchos analistas esperan que los medicamentos especializados representen la mitad del gasto en farmacia en 2018.

Responsables de recursos humanos como los que participan en la Alianza para la Transformación de la Salud están preocupados porque la inflación de la salud va a obligar a sus empresas a eliminar beneficios. Otra preocupación es el llamado impuesto Cadillac que incluye la reforma de salud de Obama, u Obamacare. Dentro de unos pocos años, impondrá a los empleadores un impuesto especial del 40% sobre cualquier plan de salud que gaste más de una cierta cantidad de dólares.

### ¿El fin de la subida?

Después de una gran subida, las acciones de los administrados de los beneficios de farmacia se han empezado a estacionarse a medida que suben las críticas sobre sus esfuerzos para limitar las subidas de los altos precio de los medicamentos

Para detener el aumento del costo de los medicamentos, los PBM suelen ofrecer una combinación de estrategias. Teniendo en cuenta el volumen total de clientes de su plan de salud, un PBM puede negociar descuentos a los fabricantes de medicamentos y farmacias. Incentiva a los miembros del plan a pasar de los medicamentos de marca a los genéricos, y a que en lugar de

comprar en las tiendas al por menor hagan el pedido por correo. Como resultado, el PBM garantiza que la aseguradora reciba un descuento fijo de los precios que las compañías publican en su lista. Un ejemplo frecuente sería del 15% de los precios de la marca y el 80% de descuento en los medicamentos genéricos.

## The End of the Uptrend?

After a great run, shares of pharmacy-benefit managers have begun to level off as criticism rises about their efforts to limit drug-price hikes.



Company/Ticker	Recent Price	Market Value (bil)	Enterprise Value (bil)	2016E EPS	P/E
UnitedHealth Group / UNH	\$143.69	\$136	\$160	\$7.91	18.1
CVS Health / CVS	96.55	104	130	5.82	16.6
Express Scripts Holding / ESRX	78.86	50	65	6.35	12.4

E=Estimate Sources: Bloomberg

Todas estas tácticas devengan beneficios a los PBMs. Un fabricante de medicamentos pagará reembolsos al PBM que logre aumentar las ventas de sus productos de marca al encarecer los productos de marca de los competidores, o simplemente excluyendo otras marcas de su formulario. Los PBMs obtienen descuentos importantes de los fabricantes de genéricos que abastecen su negocio de compras por correo, y de las farmacias que quieren formar parte de su red prioritaria de ventas al por menor. Sin embargo, el PBM no pasa todos estos beneficios a los clientes de su plan de salud. El PBM no revela a sus clientes la proporción de descuentos que se queda. Esta falta de transparencia en el negocio ha sido motivo de tensión.

Hace una década, los planes de salud comenzaron a pedir a las PBM mayor transparencia en los contratos. Las PBMs respondieron ofreciendo contratos con garantías de ahorro más pequeñas, por ejemplo, el 22% del precio de la lista, en comparación con un 25% en los contratos tradicionalmente opacos. Al llegar la recesión de 2008, sin embargo, la mayoría de los planes estaban dispuestos a volver a convertirse en una caja negra, recuerda John J. Malley, líder de consultoría en beneficios de farmacia en Aon Hewitt.

Estos acuerdos han sido útiles para los clientes, dicen los PBMs. El portavoz de Express Scripts, Brian Henry, dice que los clientes solo aumentaron su gasto en medicamentos en un 5,2% en 2015, comparado con el 13,1% en 2014. Los clientes de planes de salud que adoptaron más soluciones de las que ofrecía su empresa, como las restricciones de medicamentos y opciones de farmacia, solo aumentaron su gasto en un 3,3%. CVS, por su parte, ha dicho que en año pasado mantuvo el crecimiento del gasto en farmacia en 5%, en comparación con 11,8% en 2014.

CVS se convirtió en el segundo operador en el negocio de PBMs al adquirir Caremark Rx en 2006 por US\$21.000 millones. La compañía ha ido de menos a más en los últimos años, los ingresos aumentaron a US\$153.000 millones en 2015 y las ganancias a US\$5.000 millones, o US\$4,63 por acción, y pagaron un total de \$1,40 en dividendos por acción. Las tiendas al por menor representaron US\$72.000 millones en ingresos, y los servicios de farmacia y de prestaciones representaron US\$100.000 millones (US\$19.000 millones en ventas internas fueron eliminadas del total de la compañía). La farmacia de medicamentos de especialidad Caremark, que incluye los tratamientos inyectables que necesitan refrigeración, es la más grande en este tipo de negocio. Una de las innovaciones más populares de CVS es que permite a sus puntos de venta dispensar recetas de 90 días para beneficiar a sus miembros, al igual que un servicio de pedidos por correo.

Los inversores han premiado las acciones de CVS impulsándolas a casi el triple del índice de retorno del Standard & Poor 500 en los últimos cinco años, hasta llegar a US\$97. Calculando que las acciones han subido lo suficiente, Ricky Goldwasser, analista de Morgan Stanley, el mes pasado redujo las previsiones para CVS, con una previsión para el 2016 de US\$5,83 en ganancias por acción, y de US\$ 6,54 por acción para 2017. Su precio objetivo es US\$104.

### **La comisión antimonopolio de México investiga al sector farmacéutico** Ver en *Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Litigación y Multas*

Juan Montes

*The Wall Street Journal*, 19 de octubre de 2016 14:27 EDT

<http://lat.wsj.com/articles/SB12102181175383733663704582384261371190158?tesla=y>

### **República Dominicana. Suplidores denuncian Estado les debe 253 millones de pesos**

Altagarcía Ortiz

*Hoy*, 20 de julio de 2016

<http://hoy.com.do/suplidores-denuncian-estado-les-debe-253-millones-depesos/>

Editado por Salud y Fármacos

José Miguel Zorrilla, el presidente de la Asociación Dominicana de Suplidores de Medicamentos (Adosume), que agrupa a 42 empresas importadores y fabricantes nacionales, aseguró que la deuda que se acumula desde el año 2011 al 2014 en el Ministerio de Salud Pública y 30 hospitales de la red pública, el Instituto Dominicano de Seguros Sociales, los hospitales militares y los de autogestión es de Prd254 millones (1US\$=Prd46,1).

Zorrilla sostuvo que las deudas ocasionan inconvenientes económicos a las empresas que suministran medicamentos para paliar las principales enfermedades que padecen los dominicanos.

No es Promese. Aclaró que la única institución que cumple con los pagos puntuales a sus empresas asociadas es Promese, cuya directora, doctora Elena Fernández, presente en la actividad, dijo que solo cumple con la Ley.

Aseguró que muchos hospitales e instituciones relacionadas con la salud violan las disposiciones legales al hacer compras directas sin ningún tipo de control y fiscalización, como lo establece la Ley 340-06 sobre compras y contrataciones públicas.

“Se hace necesarios el cumplimiento, por parte de Salud Pública, de la Ley de Salud 42-01 para el otorgamiento de los registros sanitarios con los requerimientos y en los plazos en que establece dicha ley, sobre todo en los medicamentos de cuadro básico y los que se suplen al Estado”, indicó.

También aboga por la implementación, desde el área financiera del Gobierno, de control de pagos más puntuales y efectivos.

Dijo que su gestión 2016-2018 en Adosume priorizará en su agenda la transparencia en los procesos de compras y contrataciones de medicamentos e insumos médicos, agilización de los procesos de otorgamientos de permisos sanitarios y mayor eficiencia en los pagos de las contrataciones públicas.

Reveló que el sector farmacéutico de República Dominicana aporta unos 30.000 empleos directo y garantiza el suministro de medicamentos que utilizan los enfermos del país, además de las cantidades millonarias de impuestos que aportan al Estado.

## Utilización

### **Las 3 preguntas que tenés que hacerle a tu médico antes de iniciar un tratamiento**

*La Nación*, 1 de septiembre de 2016

<http://www.lanacion.com.ar/1933358-las-tres-preguntas-que-tenes-que-hacerle-a-tu-medico-antes-de-iniciar-un-tratamiento>

¿Cómo te prepares antes de ir a una consulta médica con un especialista? Algunos investigamos en internet o buscamos información en foros. Y vamos armados con una lista de interrogantes escritos, para no olvidar lo más importante en medio de los nervios y acabar con el usual "me hubiera gustado preguntarle." apenas salimos del consultorio.

El problema es que muchas veces las preguntas que hacemos no son las cruciales. Adam Cifu, profesor de medicina de la Universidad de Chicago, dice que lo fundamental es plantear al especialista los interrogantes correctos.

"La gente suele centrarse en preguntas que en realidad deberían hacerse en una segunda instancia. Preguntas del tipo, ¿cómo funciona este tratamiento? o ¿cuáles son los efectos secundarios?" le dijo Cifu a la revista británica *New Scientist*.

"Son preguntas relevantes, pero definitivamente secundarias a la más importante de todas, que es básicamente, ¿debería yo recibir este tratamiento?"

## Los giros abruptos de la medicina

Cifu es coautor del libro *Ending Medical Reversal*, (que podría traducirse como "Poniendo fin a los giros de 180 grados en medicina". Y es que, aunque resulte difícil de creer, algunos medicamentos y tratamientos se vuelven práctica común antes de que se sepa con certeza si son efectivos, o incluso, dañinos.

Un estudio publicado en 2013 por investigadores estadounidenses, entre los que estaba Cifu, analizó los trabajos publicados durante diez años en una revista médica y encontró nada menos que 146 casos de giros de 180 grados en recomendaciones.

Y no estamos hablando de actualizaciones en tratamientos, sino de retractación total.

Un ejemplo es el consejo que la Academia de Pediatría Estadounidense daba en el año 2000 a madres con problemas de alergia, de no dar maníes o cacahuates a sus hijos hasta los tres años. En 2008 la Academia modificó sus recomendaciones tras un estudio que mostró que exponer a esos niños a los maníes a partir de los cuatro meses reduce en un 80% el riesgo de alergias.

Otro ejemplo es la terapia de reemplazo hormonal, HRT por sus siglas en inglés, que era recomendada ampliamente a las mujeres en la década del 90 para aliviar los síntomas de la menopausia. Eso fue antes de que diferentes estudios constataran que dicha terapia aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, derrames y cáncer de mama, entre otros efectos.

"Las revistas médicas están llenas de ideas interesantes que son sometidas a prueba y fallan. Así funciona la ciencia", dijo Cifu. "El problema surge cuando esa nueva tecnología o tratamiento o cirugía se prescribe a miles de personas antes de saber si funciona".

## Las tres preguntas clave

¿Qué preguntas debemos hacer entonces a un especialista? Cifu recomienda tres preguntas clave que debemos hacer al médico que recomienda un tratamiento.

**1. ¿Qué estudios o datos respaldan su recomendación?** "La única manera en que los médicos saben si un tratamiento funciona es si está basado en investigaciones robustas, lo que básicamente consiste en pruebas de control aleatorio (randomized controlled trials o RCT por sus siglas en inglés)", dijo Cifu a *New Scientist*.

Es considerada la forma más fiable de evidencia científica y consiste básicamente en un estudio en que los tratamientos son asignados aleatoriamente, al azar, a sujetos de investigación, lo que asegura que los diferentes grupos de tratamiento sean estadísticamente equivalentes.

"Claro que muchas veces los médicos practicamos sin datos sólidos, y muchas decisiones clínicas no han sido estudiadas lo suficiente. Pero si debe tomarse una decisión sin el beneficio de datos, esto debe ser discutido con el paciente", agregó Cifu.

## 2. ¿Han hecho tests sobre lo que realmente es importante para mí?

"No te interesa, por ejemplo, si un medicamento te ayuda con el colesterol, que es un indicador de riesgo de ataques cardíacos. Lo

que te interesa es el punto final, los ataques al corazón. ¿Me ayudará este medicamento a vivir más, a sentirme mejor?", señaló el experto de la Universidad de Chicago.

## 3. ¿Cuán probable es que este tratamiento me ayude?

"En jerga médica, esto es lo que se conoce como 'número de pacientes que es necesario tratar' (number needed to treat o NNT)", explicó Cifu.

Es un término de bioestadística que determina cuantos pacientes deben ser tratados para que uno de ellos se beneficie, y describe la diferencia entre un tratamiento activo y uno de control o placebo.

Un NNT de 1 significa que en todos los pacientes a los que se les da el tratamiento se produce un resultado favorable, a la vez que ningún paciente del grupo de comparación (placebo u otro tratamiento) tiene el resultado esperado.

"Los mejores tratamientos que suelo ofrecer trabajan en uno de cada 20 pacientes", dijo Cifu.

"Por ejemplo, en el caso de una medicación para el colesterol luego de un ataque al corazón, por cada 20 personas que toman el medicamento durante cinco años, una menos muere".

"Sería loco que no tomaras esa medicina, pero si el número es uno en cada 100.000 de pronto elegirías lo contrario".

## Y qué palabras usar con el médico

Pero las consultas médicas suelen ser breves, los médicos están a menudo sobrecargados de trabajo y a algunos no les gusta nada que los pacientes pregunten demasiado.

"A mí me gusta cuando mis pacientes se hacen partícipes de la decisión", dijo el científico estadounidense. "Pueden decirle al médico, por ejemplo, 'esto es importante para mí y quiero estar seguro de que tomaré la decisión correcta'".

"O reconocer las dificultades del especialista, diciendo: 'sé que probablemente usted no tiene tiempo ahora para discutir esto, pero me gustaría hablar de mis dudas en otra consulta o por teléfono o correo electrónico'".

"Claro que en casos de emergencia debes confiar en lo que dice el médico. Pero en una consulta en la oficina del especialista, cuando se trata de determinar si tomarás un medicamento durante los próximos cinco o diez años, la decisión puede esperar un mes".

## "Encuentra otro médico"

¿Y qué pasa si el especialista se niega a dialogar de esta forma con el paciente? La recomendación de Cifu es categórica: "Encuentra a otro médico".

El investigador de la Universidad de Chicago reconoce que ese consejo no lo hará popular con sus colegas, pero insiste: "Es parte de nuestro trabajo tener este tipo de discusiones con los pacientes".

"La mayoría de la gente no está entrenada para evaluar estudios que pueden encontrarse en internet y tienen 20 cosas en la mente al mismo tiempo. Por eso ven un profesional".

### **La FAO pide concienciar más a los productores sobre resistencia a fármacos**

Efe

Hoy, 14 de septiembre de 2016

<http://hoy.com.do/la-fao-pide-concienciar-mas-a-los-productores-sobre-resistencia-a-farmacos/>

La Organización de la ONU para la Alimentación y la Agricultura (FAO) llamó hoy a mejorar la concienciación de agricultores y productores sobre la resistencia a los antimicrobianos que se está propagando en granjas y alimentos.

La FAO anunció en un comunicado que ha publicado un plan de acción con el que apoyar a los países a preparar a sus sectores primarios y hacer frente a esa creciente amenaza, que entraña riesgos para la salud pública, la seguridad alimentaria y el bienestar económico de millones de familias rurales en el mundo.

El aumento de la utilización y el abuso de medicamentos antimicrobianos como antibióticos en seres humanos y animales han contribuido al incremento de microbios causantes de enfermedades resistentes a los fármacos que tradicionalmente se usan para combatirlos.

Además de concienciar mejor a agricultores, profesionales, veterinarios, actores políticos y consumidores de alimentos, la FAO pretende promover buenas prácticas en los sistemas alimentarios y agrarios, y el uso prudente de las sustancias antimicrobianas.

Ayudará también a los gobiernos para poner en marcha estrategias para mediados de 2017 y desarrollar así las capacidades de vigilancia y control con el objetivo de frenar la propagación de la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos en la alimentación y la agricultura.

Se estima que el consumo global de antimicrobianos en la ganadería asciende a más de 60.000 toneladas al año, una cifra que está previsto que aumente por el incremento de la demanda de alimentos de origen animal.

La intensificación de los métodos de producción de alimentos ha llevado a un mayor uso de esos fármacos, ya sea para tratar animales enfermos, prevenir enfermedades en rebaños y explotaciones agrícolas, e incluso para la acuicultura.

Además, existe la práctica cada vez más desaconsejada pero relativamente habitual de añadir agentes antimicrobianos en concentraciones bajas al pienso animal como forma de estimular el crecimiento.

Para evitar problemas, la FAO insistió en que los sistemas agrícolas y alimentarios deben adoptar las mejores prácticas en materia de higiene, bioseguridad y cuidado y manipulación de los animales para reducir la necesidad de utilizar medicamentos antimicrobianos y de vacunar a los animales de granja, de modo que estos puedan resistir las enfermedades de forma natural.

La organización echó en falta más investigación, alternativas a los antibióticos y un enfoque global en los datos para realizar un seguimiento del uso de antimicrobianos en la ganadería, al tiempo que recordó que los riesgos son mayores en aquellos países sin normas y sistemas de control adecuados.

### **La FDA emite la regla definitiva sobre la seguridad y la eficacia de los jabones antibacterianos**

Comunicado de Prensa de la FDA, 2 de septiembre de 2016

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ComunicadosdePrensa/ucm519089.htm>

La FDA ha dado a conocer el día de hoy la regla definitiva que prohíbe la comercialización de los jabones antisépticos de venta libre que contienen ciertos ingredientes activos. Las compañías ya no podrán comercializar jabones antibacterianos con estos ingredientes porque los fabricantes no han podido demostrar que su uso a largo plazo sea seguro ni más eficaz que el jabón tradicional y el agua para la prevención y la propagación de ciertas enfermedades. Algunos fabricantes ya han comenzado a eliminar estos ingredientes de sus productos. Para seguir leyendo vaya al enlace correspondiente

### **Los argentinos compran unas 70 millones de cajas de analgésicos al año**

diariohoy.net, 8 de agosto de 2016

<http://www.nacionysalud.com/node/8045>

"El dolor es la causa más frecuente de consulta al médico", dijo Baistrocchi, quien explicó que para atacarlo se usan "fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central y otros que actúan a nivel de los nervios periféricos".

El especialista señaló que los analgésicos más potentes que se conocen son los hipnoanalgésicos, que son "básicamente los opiáceos como morfina, codeína o nalbufina y provocan un profundo efecto de sedación en el sistema nervioso central que hace que el paciente olvide por completo el dolor pero no actúan sobre las causas y son muy adictivos".

"Otros analgésicos potentes como la pregabalina retardan la despolarización de las neuronas que generan dolor, por lo que usados en bajas dosis ayudan a controlar dolencias de tipo neuropático, como las producidas por algunas hernias de disco, por ejemplo", continuó.

Para las dolencias leves o moderadas como dolores de cabeza, muelas, articulaciones, secuelas de operaciones, dolores menstruales o esguinces, "se usan generalmente antiinflamatorios no esteroides (Aines) como el diclofenac, que también quita el dolor pero no actúa directamente sobre sus causas", agregó.

"A diferencia de ese último, el ibuprofeno no es el más potente antiinflamatorio ni el más potente analgésico pero tiene ambos efectos, porque desinflama y a la vez inhibe el proceso enzimático que causa el dolor", señaló y añadió que el paracetamol, otro de los conocidos Aines, "tiene un importante efecto a nivel del sistema nervioso central, menos potente que el de los opiáceos pero sin las complicaciones que generan".

Baistrocchi comentó además que según estudios recientes "siete de cada diez ciudadanos argentinos consideran que su salud es buena, mientras que cinco de cada diez refieren haber tomado fármacos en los últimos días y más de la mitad se automedica".

"Aunque un 90,5 por ciento de los argentinos afirma que siempre toma antibióticos con receta médica, varios estudios realizados en el país demostraron que alrededor del 25 por ciento de los envases de antibióticos anuales que se consumen se deben a la automedicación, y algo similar ocurre con los analgésicos", subrayó.

El especialista refirió que desde 2004 la venta de analgésicos subió un 23 por ciento y que según estimaciones su consumo por automedicación supone la misma cantidad que los pautados en una consulta médica.

"El uso de los medicamentos de venta libre no es negativo, sino que supondría la implicación de los ciudadanos en su autocuidado o en el de su familia ante enfermedades comunes y banales que no requieren la valoración de un médico. El problema es que por lo general la gente se automedica con aquellas drogas que precisan receta", explicó.

Y continuó: "La labor que los profesionales sanitarios tenemos por delante en educación a nuestros pacientes es muy amplia.

Debemos ser estrictos en el tema y cuando en las consultas nos comentan que se usó un medicamento que hubiera requerido receta se le debe informar los riesgos que corre, para que pueda automedicarse responsablemente la próxima vez".

Con respecto a la responsabilidad de las farmacias, que venden sin receta medicamentos que sí la requieren, el especialista consideró que "se debería llamar la atención de las autoridades sanitarias".

"Los médicos deberíamos denunciar ante las autoridades a las farmacias que incumplen la norma de expender medicamentos que necesitan receta médica sin el documento correspondiente y se deberían adoptar sanciones lo suficientemente importantes para que la transgresión de dichas normas no resulte económicamente rentable", afirmó.

Pero si con el dolor se convive, ¿cuándo es momento de consultar al médico?

"Como médico debería decir que siempre, porque un dolor en el pecho puede ser una simple molestia en la unión del esternón con la costilla o un infarto", aconsejó y detalló que hay dolores que generan pérdidas millonarias por ausentismo laboral por no tratarse adecuadamente.

"En los Estados Unidos se estima que el dolor de cabeza por sí solo es causa de 17.000 millones de dólares anuales de pérdidas por ausentismo laboral, mientras que un 80 por ciento de la población adulta padece dolores lumbares, por ejemplo", graficó.

**EE UU. La mitad de los adultos estadounidenses malutilizan los medicamentos de venta con receta.** (*Study: Half of American adults misuse their prescription drugs*)

*Manage Care*, 26 e julio de 2016

<http://www.managedcaremag.com/news/study-half-american-adults-misuse-their-prescription-drugs>

Traducido por Salud y Fármacos

Según un nuevo estudio de Quest Diagnostics, la mayoría de adultos estadounidenses que consumen opiáceos y otros medicamentos de uso frecuente que requieren receta médica los utilizan en formas que ponen en peligro su salud, incluyendo en combinaciones potencialmente peligrosas con otros medicamentos.

Este análisis cubre varios años, incluye los resultados de más de tres millones de análisis, y muestra que en el año 2015 el 54% de los pacientes había malutilizado los medicamentos, ligeramente por encima de la tasa de uso indebido de 2014 que era del 53%. Si bien alta, la tasa de uso indebido ha disminuido en un 14% desde 2011 cuando alcanzó el 63%. El estudio se basa en los resultados de pacientes, procedentes de 49 estados y el Distrito de Columbia, que fueron evaluados entre 2011 y 2015.

La mala utilización de los medicamentos se mide de acuerdo a la presencia de evidencia en los resultados de pruebas de laboratorio de que un paciente está utilizando o combinando medicamentos no prescritos u omitiendo dosis de forma inconsistente con las instrucciones del médico solicitante. La prueba de monitorio de los medicamentos de venta con receta de Quest ayuda a identificar evidencia sobre el uso de 44 medicamentos de venta con receta que se mal utilizan con frecuencia y drogas ilícitas, como los opiáceos, anfetaminas, sedantes, marihuana y heroína.

El análisis también encontró que entre los pacientes cuyos resultados mostraron evidencia de mal uso de medicamentos recetados, el porcentaje de los que combinaron medicamentos de venta con prescripción con otros fármacos sin informar al médico ha aumentado bruscamente en los últimos años. En 2015, los resultados de las pruebas del 45% de estos pacientes mostraron evidencia de que estaban consumiendo uno o más fármacos adicionales. Comparando con el 35% en 2014 y 2013; 33% en 2012; y el 32% en 2011.

Los resultados son significativos porque la combinación de ciertos medicamentos, como opiáceos y sedantes, puede dar lugar a efectos adversos potencialmente peligrosos, incluyendo la depresión respiratoria severa, coma y muerte.

"A algunos pacientes se les prescriben opiáceos y sedantes, lo que es motivo de preocupación. El descubrimiento de que un porcentaje creciente de personas están combinando fármacos sin conocimiento de su médico es alarmante por los peligros que acarrea. Tal vez los pacientes no entienden que la mezcla de pequeñas dosis de ciertos medicamentos es peligrosa, o creen erróneamente que los medicamentos recetados son de alguna manera seguros", dijo el co-investigador F. Leland McClure III, PhD, Director de Asuntos Médicos en Quest Diagnostics.

Aproximadamente 1,6% de los pacientes en los que se realizó el test de la heroína dieron resultados positivos. El consumo de heroína se detectó en todos los rangos de edad, incluyendo en los mayores de 65 años de años, aunque fue más frecuente entre los pacientes de 25 a 34 años de edad (3,6% de los evaluados) y

entre los pacientes de 18 a 24 años de edad (3,2%). Se hicieron menos tests de heroína en los hombres que en las mujeres, pero su tasa de positividad era más de un 50% superior a la de las mujeres (1,97% frente a 1,26%, respectivamente).

Los investigadores también encontraron que casi uno de cada tres pacientes (28,6%) que utilizan heroína la combinan con benzodiazepinas, una clase de medicamentos psicoactivos de venta con receta que incluye tranquilizantes como Xanax y Valium. En el 92% de estos pacientes, las benzodiazepinas no habían sido prescritas por un médico, es decir, los pacientes estaban usando una combinación ilícita de heroína y benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas pueden tener fuertes efectos sedantes, incluyendo depresión respiratoria, cuando se combinan con alcohol, otros sedantes o drogas ilícitas, como la heroína. Los datos del Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas muestran que entre 2001 y 2014 se quintuplicó el número de muertes relacionadas con benzodiazepinas.

En marzo de 2016, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades emitieron directrices recomendando que los médicos sólo consideren la terapia con opiáceos si se anticipa que los beneficios, en términos de alivio del dolor y mejoramiento de la función, van a ser superiores a los riesgos para el paciente, y que los proveedores de servicios de salud realicen pruebas de consumo de drogas en sus pacientes, antes de comenzar el tratamiento (línea de base) y periódicamente durante la terapia con medicamentos opiáceos, ya que "las pruebas de drogas en orina pueden proporcionar información sobre el uso de drogas que los pacientes no reportan".

Las limitaciones del estudio incluyen: disparidades geográficas; la incapacidad para confirmar el uso indebido de drogas accediendo a las historias o fichas clínicas; factores técnicos y variaciones del paciente, tales como metabolismo de las drogas y el estado de hidratación del paciente, que pueden haber afectado la fiabilidad de una minoría de los resultados. Quest Diagnostics no proporciona servicios a todos los médicos de EE.UU., por lo que los resultados no son muy representativos de todos los pacientes que toman medicamentos con receta en este país. También es posible que algunos médicos testaran a los pacientes debido a sospechas de uso indebido de drogas, y que algunos médicos omitieran especificar todos los medicamentos prescritos al paciente al hacer el pedido de las pruebas, sesgando algunos resultados.

### España. Estudio confirma cuál el "impacto real" de los residuos farmacológicos en los ríos

*El Mercurio*, 7 de septiembre de 2016

<http://www.emol.com/noticias/Tecnologia/2016/09/07/820992/Estudio-confirma-cual-el-impacto-real-de-los-residuos-farmacologicos-en-los-rios.html>

Un equipo de científicos ha identificado restos de antibióticos, medicamentos para la hipertensión y fármacos psiquiátricos en ríos españoles y ha constatado "el impacto real" que estos residuos tienen en la vida acuática: alteran los procesos metabólicos de las comunidades microbianas e incrementan su estrés.

Estos efectos son importantes ya que las comunidades microbianas son una base fundamental de los ecosistemas acuáticos de los ríos, según los autores de este trabajo, entre los que hay científicos de la Universidad de Florida (EE.UU.), de la Universidad Autónoma de Madrid, de la Universidad de Girona y de la Universidad de Alcalá.

El trabajo lo lidera Ismael Rodea Palomares, con un postdoctorado en la Universidad de Florida becado por la Fundación Ramón Areces, y los resultados son extrapolables a otros ríos, no solo españoles.

No es la primera vez que un estudio aporta datos sobre los residuos de la industria farmacéutica en ríos y sus consecuencias, pero este nuevo trabajo, que se publica en la revista "Science Advances", propone una nueva herramienta de análisis que permite demostrar cómo también mezclas a muy bajas dosis de estos contaminantes afectan a las comunidades microbianas de agua dulce.

Los productos farmacéuticos y de higiene personal -en conjunto conocidos como PPCP- son ampliamente utilizados por las sociedades modernas, recuerda la fundación en un comunicado, y después de eliminados por el cuerpo encuentran su camino hacia ríos y mares.

Allí se mezclan en concentraciones bajas y los efectos de estos residuos farmacéuticos sobre el medio ambiente "no se conocen bien, en parte por la falta de enfoques experimentales para identificar los efectos de estos contaminantes en condiciones realistas".

Precisamente, este trabajo plantea para ello una nueva herramienta que acopla dos tecnologías ya existentes: el análisis de sensibilidad global y el análisis cuantitativo de alto rendimiento.

Esta técnica, denominada GSA-QHTS, por sus siglas en inglés, permite trabajar simulando la complejidad real de los sistemas naturales y ver el efecto que las mezclas de residuos farmacéuticos -también complejas- tienen a muy bajas dosis, confirmó Rodea, quien recordó que los contaminantes nunca aparecen aislados, sino como grandes mezclas de compuestos de cientos de familias distintas.

Teniendo en cuenta esta complejidad, los investigadores identificaron 16 principios activos que aparecen de forma recurrente en los ríos españoles a muy bajas dosis y mediante la técnica GSA-QHTS generaron un paquete de 180 mezclas distintas con diferentes niveles de concentración de los citados químicos.

En el laboratorio vieron el impacto de estas mezclas en un ecosistema de agua dulce creado por ellos (con cianobacterias). Los científicos encontraron que las mezclas a muy bajas dosis de compuestos farmacéuticos pueden generar efectos subletales inesperados en los organismos estudiados: estos efectos no matan directamente al organismo, pero alteran algún proceso fisiológico importante e impactan a medio-largo plazo en el éxito ecológico de las distintas especies presentes en el ecosistema.

El método permitió identificar que 8 de los 16 compuestos eran los que realmente afectaban a las algas microscópicas - peligrosos- y por orden de importancia estos son: carbamazepina (anticonvulsivo, se usa también para la migraña), furosemida (presión sanguínea), eritromicina (antibiótico) e hidroclorotiazida (presión sanguínea).

Además, gemfibrozil (colesterol), venlafaxina (antidepresivo), atenolol (colesterol) y diclofenaco (analgésico), relató Rodea. Para este científico, la importancia del trabajo no solo está en los resultados concretos sobre residuos, sino también en que abre un nuevo camino en el análisis ambiental y en general para las ciencias de la vida: "permite acercarnos de una forma sistemática y sin precedentes a la complejidad que encontramos en el mundo real".

### **Escándalo en Francia: admiten que 15 mil embarazadas estuvieron expuestas a fármaco peligroso**

*Mirada Profesional*, 25 de agosto de 2016

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?npag=3&id=1801>

El gobierno galo aseguró que esas mujeres utilizaron el antiepiléptico Depakene entre 2007 y 2014. El medicamento está sospechado de provocar malformaciones y otros trastornos a los fetos. Una investigación asegura que la farmacéutica que lo produce estaba al tanto de los peligros.

Las autoridades sanitarias francesas indicaron esta semana que cerca de 15 mil embarazadas estuvieron "expuestas" al valproato de sodio, compuesto activo del antiepiléptico Depakene, entre 2007 y 2014, en medio de una polémica y denuncias de que el medicamento provoca malformaciones en los fetos. Ese antiepiléptico, considerado como un medicamento de referencia (también se utiliza para los trastornos bipolares), es comercializado en Francia desde el año 1967.

El valproato está en el centro de la polémica desde hace años debido a los riesgos asociados a malformaciones, estimados en 10 por ciento, pero también por los riesgos más elevados de atraso intelectual, de marcha y de autismo que pueden afectar hasta el 40 por ciento de los niños expuestos.

Las autoridades sanitarias francesas habían señalado en un estudio publicado en febrero del 2016 que el Depakene y sus derivados provocaron al menos 450 malformaciones congénitas en Francia entre 2006 y 2014. El informe de la Inspección

General de Asuntos Sociales (IGAS) indicó entonces que las prescripciones de valproato a las mujeres de 15 a 49 años en condiciones de procrear bajaron de 25 por ciento en ocho años, pasando de 125 mil en 2006 a 93 mil en 2014.

El primer estudio difundido al respecto por la Agencia Nacional de Seguridad del Medicamento (ANSM) precisa que de las mujeres expuestas nacieron 8.701 niños vivos (un 61 por ciento), hubo 4.300 abortos voluntarios o por razones médicas (30 por ciento), 1.206 abortos espontáneos o embarazos extrauterinos (8 por ciento) y 115 nacimientos sin vida (1 por ciento). El análisis, sin embargo, no detalla el número de niños que tuvieron problemas como consecuencia del Depakene, un asunto que cobró relevancia pública a comienzos de este mes de agosto con unas informaciones del semanario satírico "Le Canard Enchaîné".

La publicación aseguró que el laboratorio farmacéutico Sanofi que lo fabrica conocía hace años que el consumo de ese antiepiléptico podía conllevar riesgos del 10 por ciento de malformación del feto, y de entre el 30 y el 40 por ciento de problemas de desarrollo del niño.

Aunque las autoridades sanitarias no pueden saber antes de 2007 cuántas embarazadas lo tomaron, el Depakene está en el mercado desde 1967 y se recetaba tanto en casos de epilepsia como de trastorno bipolar. "La Canard Enchaîné" había indicado a principios de mes que los riesgos de malformación derivados del medicamento eran conocidos desde los años 80, pero que en el prospecto del producto se limitaron a indicar: "prevenir rápidamente a su médico en caso de embarazo".

La ANSM consideró este miércoles en sus conclusiones que se deben reforzar las medidas para reducir el riesgo de exposición, especialmente teniendo en cuenta el contexto patológico de su prescripción. Por su parte, la ministra de Sanidad, Marisol Touraine, anunció que el Parlamento votará de aquí a finales de año la puesta en marcha de un dispositivo de indemnización de las víctimas, y prometió que en los próximos seis meses la Seguridad Social asumirá el costo del tratamiento de los pacientes reconocidos oficialmente como víctimas.

Nota de los Editores: Ver también: Según los medios de comunicación miles de mujeres tomaron el medicamento contra la epilepsia de Sanofi a pesar del riesgo para el feto (*Thousands of women took Sanofi epilepsy drug despite risk to fetuses: media*) en Boletín Fármacos: Ética, Derecho y Ensayos Clínicos bajo Conducta de la industria

## **Documentos y Libros Nuevos**

### **La reunión de Montevideo. Una semblanza**

Dr. Rogelio A. Fernández. Presidente del DURG-LA.

Entre el 4 y el 8 de octubre de 2016 la Universidad de la República de Uruguay, específicamente el Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina sirvió de sede a un evento importante: el Encuentro Latinoamericano para el Uso Racional de Medicamentos (ELA-URM). Se juntaron la XX Reunión del DURG-LA, la XXIV Reunión de GAPURMED, el VII Foro Internacional de la RED CIM-LAC y las IV Jornadas Uruguayas de Novedades Terapéuticas, con participaciones del

país sede y Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Cuba, Guatemala, México, Paraguay y Perú. Por principios, la unión de tres de las más persistentes asociaciones civiles en la región dedicadas al medicamento ya era una idea promisoriosa.

El encuentro comenzó el día 4 con un curso sobre Farmacoconomía facilitado por el Dr. Rogelio Fernández Arguelles de la Universidad Autónoma de Nayarit, México y presidente del DURG-LA, más que curso formal resultó un rico intercambio motivador entre interesados de varios países, a saber, Argentina, Uruguay, México, Brasil, Paraguay y

Guatemala. Las ideas de la importancia de considerar aspectos económicos en el quehacer y la gestión del medicamento y la necesidad de una formación académica especializada para dominar esta transdisciplina quedaron claras.

A partir del día 5 de octubre los temas centrales del evento fueron: Medicamentos de Alto Costo, Medicina Cannábica y Prevención Cuaternaria, seleccionados con acierto, combinando actualidad con impacto sanitario; participaron miembros del DURG-LA, GAPURMED, CIM-LAC y expertos locales y extranjeros.

Las sesiones fueron inauguradas por los representantes de GAPURMED, CIM-LAC y DURG-LA, Lucia Unías, Pamela Saavedra y Rogelio Fernández respectivamente.

### **Medicamentos de alto costo**

El costo, precio o gasto elevados en algunos medicamentos es un problema global para todos los países, independientemente de su riqueza y desarrollo. Los medicamentos biológicos, anticuerpos monoclonales, antirretrovirales y antivirales directos en hepatitis C se encuentran entre los más caros en el mercado farmacéutico actual. Se plantearon acciones y modalidades para manejar este gran problema en Uruguay, Cuba, Colombia y Argentina. El tema se enfocó desde las perspectivas gerencial, clínica (oncológica, pediátrica) y social, que sin dudas son diferentes y desembocan en acciones muchas veces contradictorias. También se le dio un espacio a representantes de la industria farmacéutica, asunto que parece adecuado, pues las contradicciones hay enfrentarlas, discutir las y tratar de resolverlas y no evadirlas. El buen nivel científico, gerencial e informativo de sus ponentes conformó una excelente sesión, de impacto y marcado interés.

### **Medicina Cannábica**

Resultó el tema más controversial y de mayores expectativas para los extranjeros debido al papel de Uruguay en relación con la legalización y despenalización de la marihuana. Se plantearon aspectos conocidos de las ventajas, no siempre probadas con un alto nivel de evidencia, de los preparados de cannabis y también las experiencias desde la visión toxicológica. A destacar la idea de que el término “medicina cannábica” resulta confuso y podría comunicar la idea de que el uso de esta planta genera un tipo de medicina “holística o alternativa” inmersa en la metafísica y compatible con las pseudociencias que se deja arrastrar por las apariencias y evade la confrontación experimental. Hubo manifestaciones en el panel de expertos y en el público de nombrarla Farmacoterapéutica con cannabinoides u otro término de clara resonancia científica. Una buena conclusión es que el tema necesita la visión médica, farmacéutica, toxicológica y social para llegar a resultados reproducibles y éticamente aceptables, y el latente peligro de caer en visiones subjetivas sesgadas hacia la ponderación de las ventajas y la negación de realidades clínicas y toxicológicas del uso de la marihuana y los cannabinoides.

### **Prevención Cuaternaria.**

Resultó interesante el planteamiento del concepto, aunque por momentos rozó lo axiomático en cuidados médicos. Los datos de reacciones adversas de antipsicóticos resultaron contundentes y reafirmaron las precauciones y contraindicaciones que deben considerarse en el uso de estos fármacos. Faltó ahondar en las medidas e indicadores para mejorar la seguridad del paciente

desde esa plataforma, pues sin indicadores precisos las acciones sanitarias podrían parecer redundantes y de nulo impacto y solo servirían para adornar discursos y gastar recursos.

El encuentro fue complementado con otras ponencias fuera de los tres temas anteriores. Es de destacar la expuesta por la Dra. Perla Mordujovich y el Dr. Cristian Dorati que presentaron la Red de Comités de Farmacoterapia de Latinoamérica y el Caribe (CFT-LAC) misma que viene desarrollando el Centro Universitario de Farmacología (CUFAR) de la Universidad de la Plata con auspicio de la OPS y que entre otros objetivos tiene el de desarrollar nuevos indicadores de la utilización de medicamentos con un enfoque más epidemiológico y directamente relacionados al impacto sanitario de los medicamentos.

Un momento de altísimo nivel fue la conferencia magistral “El desarrollo de la industria farmacéutica y el desafío del uso racional de medicamentos” dictada por el reconocido médico y figura emblemática de las actividades latinoamericanas del uso racional de medicamentos el Dr. Hector Buschiazzo, fundador y expresidente del DURG-LA quien expuso de manera clara y precisa las formas y maneras de actuación de la industria del medicamento y su incompatibilidad con los esfuerzos por la disponibilidad, acceso y uso racional de los medicamento.

El DURG-LA, la Red CIM-LAC y GAPURMED tuvieron dos espacios para comentar sus quehaceres y exponer acerca de estrategias para políticas de uso racional de medicamentos en América Latina.

Las tres instituciones tuvieron reuniones particulares para las discusiones de su vida interna y evaluación de sus actividades y planeación de las futuras. Un aspecto que no se logró cumplir fueron las expectativas de las instituciones participantes de tener un intercambio con estudiantes del área de la salud como es tradicional en este tipo de eventos; hay que plantearse la necesidad de la participación de estudiantes como premisa para futuros encuentros, pues del impacto que se logre en las futuras generaciones de profesionales depende la continuidad y éxitos de las gestiones y esfuerzos por el uso racional y ético de los medicamentos.

Paralelamente se desarrollaron ponencias en forma de poster de autores de Uruguay, Brasil, Colombia, México y Argentina. Se presentaron más de 35 temas, en proyecciones virtuales evitando el molesto y costoso método de los posters impresos. Los temas más abordados en esta modalidad estuvieron centrados fundamentalmente en: farmacovigilancia, aspectos normativos y de políticas farmacéuticas, información sobre medicamentos, farmacoeconomía y estudios de utilización. Se realizó un concurso de pósters, resultando ganador el titulado “Un instrumento para la priorización del ingreso de tecnologías a la cobertura nacional” cuyos autores, D Pedrosa, A Alemán y A Pérez Galán, pertenecen a la División de Evaluación Sanitaria del Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

No faltó una cena de convivencia, acompañada de buena música y baile que sirvió para estrechar o generar lazos de amistad y colaboración entre los asistentes. Son escasos, pero muy necesarios, estos eventos mancomunados y dadas las condiciones financieras de las instituciones académicas y organizaciones

sociales independientes es un esfuerzo que se aplaude y sus resultados siempre son logros para la salud de la región.

Esperamos se repitan este tipo de reuniones. Felicitaciones y agradecimientos al Comité Organizador.