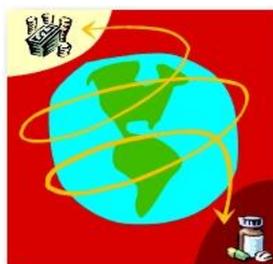


# **Boletín Fármacos:** *Farmacovigilancia y Uso Apropiado de los Medicamentos*

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

Publicado por  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 20, número 4, noviembre 2017**



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

### **Editores**

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

### **Asesores en Farmacología**

Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Mariano Madurga, España

### **Asesor de Farmacia**

**Emilio Pol Yanguas**

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

**Juan Gervás, España**

### **Corresponsales**

Rafaela Sierra, Centro América

### **Webmaster**

People Walking

### **Equipo de Traductores**

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

### **Editores Asociados**

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

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

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

## Índice

*Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y Uso Apropiado de Medicamentos 2017; 20 (4)*

---

### **Investigaciones**

¿La revisión de la medicación mejora la salud? <i>Therapeutics Letter</i> , 2017 (Enero – Febrero); 104	1
¿La ciclobenzaprina es útil para el dolor? <i>Therapeutics Letter</i> , 2017 (julio); 105	3
Estrógenos equinos + bazedoxifeno (Duavive) y menopausia <i>Revue Prescrire</i> , 37 (401): 167-169	5
Retirada del mercado debido a los efectos adversos: frecuente pero muchas veces tardía <i>Revue Prescrire</i> 2017; 37 (402): 299-301	7
La iniciativa de la deprescripción	9
El mito de las fechas de caducidad	11

### **Entrevistas**

Bernard Bégaud. “Morir por un medicamento que no es necesario es un escándalo”	15
--	----

### **Solicitudes y Retiros del Mercado**

Espray para pulverización bucal con ambroxol: un fármaco a evitar	16
Medtronic retira los sets de infusión por riesgo de sobredispensación	17

### **Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica**

La FDA aconseja no dar a niños medicamentos con codeína o tramadol	17
Cambios en la etiqueta de los medicamentos nuevos que la FDA aprobó por la vía acelerada por problemas de seguridad: estudio retrospectivo de cohortes	18
Valproato de Sodio. Francia impone la prohibición parcial del medicamento esencial contra la epilepsia, el valproato de sodio.	19

### **Reacciones Adversas e Interacciones**

Estudio: Los antibióticos son responsables del 20% de los efectos adversos	19
Algunos antibióticos, cuando se consumen durante el primer trimestre de embarazo, se asocian a defectos congénitos graves. Gran estudio de cohortes para examinar el riesgo de los antibióticos según clase y tipo	20
Benfluorex: estenosis aórtica y mitral <i>Revue Prescrire</i> , 2017; 37(401):186	21
Canagliflozina. La FDA confirma el aumento del riesgo de amputaciones de pies y piernas con el uso del medicamento para la diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet, Invokamet XR)	22
Inhibidores de la Bomba de Protones. Medicamentos para el ardor estomacal se asocian a tasas de mortalidad superiores	22
Metilfenidato. Uso prolongado de medicamentos para TDAH: No aporta beneficios y afecta la talla	23
Monoferro. Se recomienda no iniciar nuevos tratamientos con monoferro® (hierro-isomaltósido) debido al riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad	25
Montelukast. Relacionado con eventos adversos psiquiátricos en niños y adultos	26
Rivaroxabán: agranulocitosis y síndrome de Stevens-Johnson <i>Revue Prescrire</i> , 37 (401): 187	27
Estudio advierte a los pacientes sobre las interacciones entre medicamentos y hierbas medicinales	27

### **Precauciones**

La FDA recomienda separar las dosis de sulfonato de poliestireno sódico (Kayexalate) para reducir los niveles de potasio, de las de todo otro medicamento oral	28
--	----

### **Otros Temas de Farmacovigilancia**

Fármacos con efectos adversos mortales: demasiado tiempo en el mercado <i>Prescrire International</i> , 2017; 26(184): 195	29
Lanzamiento de NOTI-FACEDRA, portal centroamericano para notificar sospechas de reacciones adversas a medicamento de uso humano	29
Los médicos a menudo no informan sobre los efectos secundarios de los medicamentos, y es un problema	30
Las revisiones rápidas de medicamentos de la FDA generan más cambios de información sobre seguridad en la	

etiqueta/ficha técnica	31
Los remedios homeopáticos dañan a cientos de bebés, dicen las familias y la FDA ha investigado durante años	
<a href="#">Ver en Boletín Fármacos Agencias Reguladoras y Políticas 20: 4, bajo Agencias Reguladoras en EE UU</a>	32
El sistema de la FDA para informar los efectos secundarios tiene su propio efecto secundario: datos incompletos	
<a href="#">Ver en Boletín Fármacos Agencias Reguladoras y Políticas 20: 4, bajo Agencias Reguladoras en EE UU</a>	32
<b>Prescripción</b>	
Para algunos medicamentos oncológicos aprobados en Europa no hay suficiente evidencia de que alarguen la supervivencia, según el estudio	
<a href="#">Ver en Boletín Fármacos: Ética y Ensayos Clínicos 20:4, bajo Valor Científico</a>	32
Cuando los medicamentos antiguos son mejores	32
Alternativas a los medicamentos para tratar el dolor	33
Esclerosis Múltiple. Fármacos para la esclerosis múltiple y la leucoencefalopatía multifocal progresiva	
<i>Revue Prescrire</i> , 2017; 37(400):24	35
La gonorrea, cada vez más resistente a los antibióticos, según la OMS	35
Hipertensión. Tratamiento de la hipertensión en adultos diabéticos (fuera del embarazo)	
<i>Revue Prescrire</i> , 2017; 37 (400): 117	36
Las mejores opciones en tratamientos para la migraña	36
VIH/Sida. Nuevo informe de la OMS encuentra resistencia a los medicamentos contra el VIH	38
Hay poca evidencia de que opiáceos que impiden su abuso funcionen. ¿Por qué usarlos?	39
Los opiáceos disuasivos del abuso no son suficientemente efectivos y son demasiado caros, dice el informe de ICER	40
Neurolépticos. Procure evitar los neurolépticos fuera de la psiquiatría. Sobre todo los más nuevos	41
Fármacos que prolongan el espacio QT	42
Sobreprescripción de antipsicóticos a adultos con discapacidad intelectual	42
España. Cataluña aprueba que el colectivo de enfermeras prescriba medicamentos	43
<b>Farmacia y Dispensación</b>	
Argentina. Capacitan en Santa Fe a farmacéuticos para fomentar el uso racional de medicamentos	44
Brasil y su transición hacia la farmacia asistencial	45
España. ¿Sabían los pacientes percibir las ventajas de la farmacia asistencial?	45
Las farmacias de Francia tendrán retribución ‘mixta’ a partir de 2018 y pago por SFT	46
Italia liberaliza sus farmacias	47
Uruguay empieza a vender marihuana estatal: quiénes pueden comprarla y a qué precio	48
Uruguay. Quién puede comprar marihuana en Uruguay y otras 3 preguntas	48
Uruguay. ¿La farmacia uruguaya se compró un problema?	49
Uruguay. Farmacias uruguayas reclaman mantener exclusividad en venta de marihuana	50
Uruguay. La venta en farmacias de la marihuana uruguaya se topa con los bancos	
<a href="#">Ver en Boletín Fármacos Agencias Reguladoras y Políticas 20;4 en Sección Políticas en América Latina</a>	50
<b>Utilización</b>	
Los riesgos de la automedicación	50
Las ‘medicinas alternativas’ aumentan hasta un 470% el riesgo de muerte en pacientes de cáncer	51
¿Por qué la gente deja de tomar sus medicamentos? su costo es solo una razón	52
Según Quest Diagnostics Analysis, la mitad de los estadounidenses mal utilizan los medicamentos prescritos	53
Antibióticos: Argentina tiene el mayor consumo de la región y alertan por la automedicación	54

---

## Investigaciones

### ¿La revisión de la medicación mejora la salud? (*Does Medication Review improve health?*)

*Therapeutics Letter*, 2017 (Enero – Febrero); 104

<http://www.ti.ubc.ca/2017/05/10/104-medication-review-improve-health/>

Traducido por Juan Erviti

La revisión de la medicación (RM) incluye una evaluación minuciosa y estructurada de la medicación de un paciente con el objetivo de identificar y resolver sus problemas para mejorar su salud [1]. Es diferente de la “mejor historia de medicación posible (MHMP)”, es decir, la creación de una lista lo más completa y exacta posible de todos los medicamentos que el paciente esté tomando actualmente, también conocida como lista de medicamentos “en el domicilio” [2].

#### ¿Cuál es la evidencia disponible?

En una reciente revisión sistemática, la revisión de la medicación obtuvo resultados positivos en variables relacionadas con el fármaco en comparación con el cuidado habitual (descenso del número de problemas relacionados con la medicación, mayor número de cambios realizados en relación con la medicación, más casos de reducción de dosis del fármaco, así como una mayor reducción del número de fármacos o un menor incremento del número de medicamentos).

Sin embargo, no se observó ningún efecto sobre la mortalidad, ingresos hospitalarios, número de caídas ni cambios en la actividad física o función cognitiva [3]. En otras revisiones sistemáticas de la RM realizada por farmacéuticos, se observaron efectos beneficiosos en variables subrogadas: índices glucémicos, presión arterial, concentración de lípidos, adherencia a la medicación y resolución de reacciones adversas a medicamentos o problemas relacionados con los medicamentos. Sin embargo, no se observó ningún efecto sobre la mortalidad u hospitalización [4].

#### ¿Qué está ocurriendo en British Columbia (BC)

En 2011, el Ministerio de Salud de BC comenzó pagar a los farmacéuticos comunitarios por la realización de tareas

relacionadas con la revisión de la medicación: 60 \$ por una MHMP que fuera comentada con el paciente, Ca\$70 (1US\$=Ca\$1,28) por una MHMP comunicada al prescriptor (RM) y 15 \$ por la revisión de una RM previa. Los pacientes candidatos a revisión fueron aquellos que recibían 5 o más medicamentos (prescritos y no prescritos) durante al menos 6 meses. Las revisiones no podían repetirse y facturarse antes de seis meses desde la anterior.

Un análisis de este programa en BC realizado en 2013-14 encontró que cada año se realizaron más de 300.000 intervenciones, con un coste anual de unos 16 millones de dólares. En el 98% de los casos no se realizó una comunicación con el médico prescriptor para resolver o comentar los posibles problemas relacionados con los medicamentos. El programa no llevó a una reducción en el gasto en medicamentos, ni a mejorar la adherencia, ni a la deprescripción de medicamentos potencialmente inapropiados [5].

#### ¿Cómo podría mejorarse la calidad de la revisión de la medicación en BC?

El colegio de farmacéuticos de BC concedió una beca para la realización de unos talleres interactivos entre prescriptores (médicos y enfermeras) y farmacéuticos. El objetivo era estimular la colaboración entre distintos profesionales e identificar las formas de mejorar la calidad de la revisión de la medicación en BC. Se realizaron 12 talleres en varias comunidades (asistieron en total 92 médicos, 15 enfermeras, 66 farmacéuticos y 13 farmacéuticos formadores de médicos del sistema de salud). Los asuntos clave identificados por los participantes fueron:

---

#### **Cuadro 1: Asuntos relacionados con la Revisión de la Medicación identificados por los médicos**

No eran conscientes del programa actual para la financiación de la RM  
La mayor parte de ellos nunca habían visto los resultados de una RM dirigida por un farmacéutico.  
La mayor parte se mostraron satisfechos por la oportunidad de discutir la RM con los farmacéuticos.  
Reconocen que los farmacéuticos tenían acceso a una información única sobre los pacientes (adherencia, signos de toxicidad, notificación de reacciones adversas).  
Solicitaron una forma más eficiente de comunicación de los resultados de la RM por parte de los farmacéuticos (ej, electrónica).  
La mayor parte NO tenían acceso en su consulta a PharmaNet como asistente de ayuda con la RM.  
La mayor parte no eran conscientes de la posibilidad de facturar por el tiempo empleado en la discusión con los farmacéuticos sobre RM.

---

#### **Cuadro 2: Asuntos relacionados con la Revisión de la Medicación identificados por los farmacéuticos**

Se sorprendieron al tener conocimiento de que los médicos tenían interés en discutir sobre la RM.  
Se sentía en desventaja al no tener acceso la historia clínica de los pacientes y los resultados de laboratorio.  
Comentaron que la falta de tiempo era la barrera más importante para llevar a cabo una RM completa y comunicarse con los prescriptores.  
Solicitaban una herramienta estandarizada para la realización de la RM, que pudiera ayudar en la comunicación con los prescriptores.

---

## Recomendaciones prácticas para mejorar la calidad de la Revisión de la Medicación en BC

- **Prescripción basada en la indicación:** que los prescriptores escriban la indicación o el objetivo terapéutico para cada prescripción (ej: telmisartán 80 mg una vez al día para reducir la hipertensión arterial). Si la prescripción incluye instrucciones, el farmacéutico lo hará constar en la receta. Esto podría mejorar la comunicación entre prescriptores, farmacéuticos y pacientes; reduciría los errores de prescripción (ej: errores de dosificación) y mejoraría la comprensión de los pacientes sobre su medicación [6].
- **Activación del acceso a PharmaNet en las consultas de los prescriptores:** [www.popdata.bc.ca/data/external/PharmaNet](http://www.popdata.bc.ca/data/external/PharmaNet) Es un sistema de información en línea, a tiempo real, que recoge todas las prescripciones a pacientes externos tanto de medicamentos como de productos sanitarios dispensados en las farmacias de BC. Además, los médicos pueden visualizar la medicación prescrita los pacientes en la consulta, en el hospital o el servicio de urgencias. Pocos médicos tienen acceso a PharmaNet en su consulta, aunque el coste económico es mínimo, la instalación es sencilla y la utilidad de formar a los asistentes de los médicos en el manejo de PharmaNet es indudable.
- **Utilización de códigos de facturación por los prescriptores:** los médicos rara vez utilizan códigos de facturación para comunicar los resultados de la Revisión de la Medicación

realizada en colaboración con los farmacéuticos. Esta información puede encontrarse en: [www.gpsc.bc.ca/what-we-do/longitudinal-care/billing-guides](http://www.gpsc.bc.ca/what-we-do/longitudinal-care/billing-guides). Por ejemplo, un médico puede usar el código 14077 (consulta telefónica o en persona con el farmacéutico u otro profesional sanitario, Ca\$40 por 15 minutos o más dinero, proporcionalmente al tiempo empleado) o código 13005 (consulta telefónica o en persona con el farmacéutico u otro profesional sanitario, aplicable a pacientes que reciben atención domiciliaria, lo que incluye cuidados intermedios, en residencias o centros de día).

- **La revisión de la medicación es una oportunidad para reducir la carga de polimedición:** en el número 90 de Therapeutics Letter se decía “entre 1998 y 2008, los ancianos canadienses que tomaban más de 5 medicamentos se duplicó, del 13% al 27-30%. Antes, un paciente que tomara más de 10 medicamentos era algo anormal. Ahora, esto ocurre en el 4% de pacientes mayores 85 años en British Columbia y un 31% toman más de 5 medicamentos. Las tasas de polimedición son mucho más elevadas en pacientes que reciben cuidados a largo plazo” [7]. La realización de una Revisión de la Medicación rigurosa ofrece una oportunidad perfecta para reducir la polimedición innecesaria. Los criterios de deprescripción de medicamentos señalados en el número 90 de Therapeutics Letter podría utilizarse en un formulario para la deprescripción en BC [7]. Lemay y Dalziel también proponen una aproximación lógica para el manejo de medicamentos potencialmente inadecuados en ancianos [8].

### Cuadro 3: Consideraciones adicionales sobre la revisión de la medicación

Realizar un ensayo clínico controlado y aleatorizado de pacientes a los que se les revise la medicación frente a cuidado habitual.

Facilitar y exigir el acceso a PharmaNet en las consultas de todos los médicos prescriptores.

Formar y certificar a los farmacéuticos comunitarios para que realicen MHMP en comunicación con los médicos (RM).

Revertir el modelo de financiación de modo que se pague menos dinero por la realización de MHMP sin comunicación con los médicos.

## Conclusiones

- La revisión de la medicación es una intervención no evaluada que tiene el potencial de mejorar los resultados en salud y, por tanto, necesita ser estudiada en ensayos clínicos aleatorizados.
- Los médicos prescriptores necesitan tiempo, herramientas y formación para realizar revisiones de la medicación de calidad.
- La revisión de la medicación en British Columbia podría mejorarse si los médicos utilizaran en mayor medida PharmaNet, se generalizase la prescripción basada en la indicación y se hiciera más uso de los códigos de facturación para la revisión de la medicación.

## References

1. Europe PC. (n.d.). *Pharmaceutical Care Network Europe*. [www.pcne.org/news/35/medication-review-definition-approved](http://www.pcne.org/news/35/medication-review-definition-approved) (retrieved March 14, 2017)
2. ISMP Canada Medication Reconciliation Project. (n.d.). [www.ismp-canada.org/medrec/](http://www.ismp-canada.org/medrec/) (retrieved March 14, 2017)
3. Huisman VJB, Burger DM, van den Ende CHM, et al. *Effectiveness of medication review: A systematic review and meta-analysis of*

- randomized controlled trials*. BMC Family Practice 2017; 18:5. DOI: [10.1186/s12875-016-0577-x](https://doi.org/10.1186/s12875-016-0577-x)
4. Jokanovic N, Tan EC, Sudhakaran S, et al. *Pharmacist-led medication review in community settings: An overview of systematic reviews*. Research in Social and Administrative Pharmacy 2016; DOI: [10.1016/j.sapharm.2016.08.005](https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2016.08.005)
5. Messerli M. *The impact of medication reviews by community pharmacists*. Journal of the American Pharmacists Association 2016; 56(16):145. DOI: [10.1186/s12913-016-1384-8](https://doi.org/10.1186/s12913-016-1384-8)
6. Schiff GD, Seoane-Vazquez E, Wright A. *Incorporating indications into medication ordering – Time to enter the age of reason*. New Engl J Med 2016; 375(4):306-9. DOI: [10.1056/NEJMp1603964](https://doi.org/10.1056/NEJMp1603964)
7. Therapeutics Initiative. *Reducing polypharmacy: A logical approach*. Therapeutics Letter 2016 (Jun-Jul); 90:1-2. <http://ti.ubc.ca/letter90>
8. Lemay G, Dalziel B. *Better prescribing in the elderly*. CGS Journal of CME 2012; 2(3):20-6.

El borrador de este artículo fue enviado para su revisión a 60 expertos y médicos de atención primaria. 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.

**¿La ciclobenzaprina es útil para el dolor? (Is cyclobenzaprine useful for pain?)**

Therapeutics Letter 2017 (julio); 105

<http://www.ti.ubc.ca/2017/07/24/105-cyclobenzaprine/>

Traducido por Juan Erviti

La ciclobenzaprina es un fármaco tricíclico descubierto en 1956 que está relacionado estructuralmente con la amitriptilina y la imipramina. Inicialmente se evaluó como un posible tranquilizante y posteriormente se observó que tenía propiedades similares a la atropina en estudios en animales [1]. En Canadá, la compañía Merck Frosst Research pensó en la comercialización de ciclobenzaprina como relajante musculoesquelético con acción a nivel central [2]. Sin embargo, pronto se observó que, a pesar de sus efectos sedantes y antimuscarínicos, la ciclobenzaprina no era útil para la espasticidad [3], ni para la rigidez en la enfermedad de Parkinson [4].

Health Canada autorizó la ciclobenzaprina para su uso a corto plazo (< 3 semanas) como complemento al descanso y a la terapia física para el alivio de los espasmos musculares asociados con enfermedades musculoesqueléticas agudas y dolorosas [5]. Finalmente, el fármaco tuvo gran éxito en el mercado norteamericano [6], pero no fue autorizado en la mayor parte de países europeos. Este número de TL revisa la evidencia de los beneficios y daños de la ciclobenzaprina para el dolor común en comparación con placebo.

**Utilización en British Columbia**

En 2016, más de 118.000 habitantes de British Columbia recibieron al menos una prescripción de ciclobenzaprina. Más de 71.000 recibieron el fármaco por primera vez (en el último año). Se prescribieron en total casi 300.000 recetas, con una dosis media de 17 mg/día y una duración inicial de 15 días. En las recetas de continuación se prescribía el fármaco con una duración media de 60 días y más de 8.600 personas lo tomaron de forma continua [7]. El gasto anual en ciclobenzaprina en BC en 2016 fue de Ca\$3,9 millones (1US\$=Ca\$1,28), de los cuales PharmaCare pagó Ca\$1,5 millones. El coste de los componentes de una tableta de 10mg es Ca\$0,40.

**Farmacología y farmacocinética**

La semivida de eliminación media de la ciclobenzaprina en voluntarios sanos es al menos 18 horas (rango 8-37 horas) [8], pero puede ser de hasta 30 horas [5]. En ancianos o personas con disfunción hepática leve, las concentraciones plasmáticas pueden incrementarse hasta el doble. La ficha técnica recomienda reducciones de dosis en estos casos [5].

**Evidencia de los ECAs**

Se identificaron 46 ECAs controlados con placebo que evaluaron la ciclobenzaprina en dolor o espasmo muscular en cuello o espalda, o en fibromialgia. De ellos, se pudo tener información de 40 ECAs [4-28]. Con la excepción de un ensayo con una duración mayor de 18 días, el resto presentaron una duración de tratamiento entre 7-14 días solamente [9]. Todos los ECAs presentaron un elevado riesgo de sesgo debido a la posible pérdida del cegamiento. En la mayor parte de los ensayos se evaluó el dolor y la función según la puntuación registrada por los médicos en escalas subjetivas y no validadas. Todos los ensayos fueron financiados por compañías que comercializan ciclobenzaprina. Debido a este riesgo de sesgo, no podemos

estimar con confianza la magnitud verdadera del resultado o cualquier efecto sobre el dolor o la función.

**La mayor parte de los pacientes no obtienen beneficio, pero algunos experimentan un alivio temprano***Dolor agudo (<30 días)*

Ocho de los 46 ECAs que contaban con datos incluyeron a pacientes con espasmo muscular agudo y dolor de cuello y/o espalda. Según la evidencia disponible, nuestra estimación más optimista sobre el posible beneficio es un NNT = 4-7 durante 10-14 días para obtener una mejoría clasificada por el médico como “moderada o notable” [10,13,17,19,21,24]. El inicio de acción de la ciclobenzaprina ocurre normalmente entre los 4 primeros días de tratamiento, pero los beneficios observados respecto al placebo disminuyen al final de la primera semana, de forma concordante con la recuperación natural.

*Dolor no agudo (>30 días)*

Tres ECAs incluyeron pacientes con espasmo muscular y dolor de cuello y/o espalda que tenía una duración de al menos 30 días [6,9,12]. Veinte ensayos (publicados en un mismo artículo), incluyeron a una población heterogénea diagnosticada de dolor con una evolución de 13 a 350 días [18]. Nuestra estimación más optimista sobre el posible beneficio es un NNT = 3-4 durante 14 días para obtener una mejoría clasificada por el médico como “moderada o notable”. En los 23 ECAs en dolor agudo, los pacientes fueron tratados para el dolor durante sólo dos semanas [6,9,12,18] pero solamente en un ECA se notificaron los efectos de los medicamentos antes de la finalización del ensayo.

Se observaron algunos beneficios de la ciclobenzaprina respecto al placebo tras 7 días de tratamiento en parámetros medidos objetivamente (ej: espasmo muscular, dolor local, sensibilidad a la palpación, limitación del movimiento) y estos beneficios se mantuvieron hasta el final del ensayo (día 14) [12].

*Fibromialgia*

Seis ECAs controlados frente a placebo evaluaron los efectos de la ciclobenzaprina en fibromialgia, utilizando diferentes definiciones de la enfermedad [11,14,15,20,22,23]. La duración de los ensayos osciló entre 4-10 semanas y evaluaron los efectos de la ciclobenzaprina no antes de una semana. En un ensayo de tres meses de duración, la ciclobenzaprina pareció obtener mejores resultados que el placebo en distintas variables, tales como la autoevaluación del sueño por parte del paciente, dolor y duración del dolor y rigidez por la mañana.<sup>11</sup> Nuestra estimación más optimista sobre el posible beneficio es un NNT = 7-8 para obtener una mejoría clasificada por el médico como “moderada o notable” al cabo de 3 meses.

*Respuesta a la dosis*

Se identificaron 6 ECAs de comparación de dosis controlados frente a placebo [13,16,17,23]. En 2 ECAs, la ciclobenzaprina 5 mg 3 veces al día fue tan eficaz como a dosis de 10 mg 3 veces al día, aunque la dosis inferior ocasionó menor sedación [13,16]. El NNT para el alivio del dolor importante fue de 6-7 al día 4 [13]. Un ensayo cruzado doble-cego en fibromialgia comparó

ciclobenzaprina 10 mg/día antes de acostarse con 10 mg 3 veces al día [23]. Las dosis y frecuencias más altas ocasionaron más efectos adversos sin proporcionar un beneficio adicional en analgesia [23]. Un ECA evaluó 4 grupos: 15 mg/día en liberación sostenida (LS), 30 mg/día (LS), 10 mg 3 veces al día o placebo [17]. La proporción de pacientes que notificaron una respuesta a la medicación “buena o excelente” fue similar entre los tres grupos con tratamiento activo [17].

#### *Daños de la ciclobenzaprina*

Las retiradas por efectos adversos fueron mayores con la ciclobenzaprina respecto al placebo. Los daños más habitualmente descritos fueron los efectos depresores del SNC como la somnolencia, fatiga y mareo, así como efectos antimuscarínicos como la sequedad de boca. Estimamos que el número necesario de pacientes a tratar para ocasionar daño a uno de ellos (NNH) es de 4-5 tras 14 días, lo que puede producirse después de la primera dosis. Con toda probabilidad se infraestima la incidencia de daños en la práctica habitual, porque en los ensayos se excluyó de participar a los pacientes de mayor riesgo de desarrollar efectos adversos. Esto tiene como consecuencia que en los ensayos de corta duración hay una menor probabilidad de identificar problemas relacionados con efectos antimuscarínicos del fármaco como pérdida de acomodación visual, aumento de la incidencia de caries dental o de enfermedad de las encías, disminución del vaciado vesical o estreñimiento. La experiencia clínica, los estudios en bases de datos y otras fuentes de evidencia alertan sobre la posibilidad de que el uso de fármacos antimuscarínicos a largo plazo ocasione daños permanentes en el cerebro, tales como un aumento en la incidencia de demencia [28,29,30]

#### *Retirada de la ciclobenzaprina*

No es necesario realizar una suspensión gradual tras el uso del fármaco a corto plazo debido a que su semivida de eliminación es larga [5,8]. No se han notificado efectos adversos debidos a la retirada del fármaco.

#### **Conclusiones**

- En BC la ciclobenzaprina se prescribe para el dolor agudo a dosis más altas y durante tiempo más prolongado de lo necesario y frecuentemente se prescribe para un uso a largo plazo no autorizado.
- No existe una evidencia sólida de que la ciclobenzaprina sea un relajante muscular. Sus efectos sobre el dolor o la función general probablemente sean el resultado de la sedación.
- En caso de que se prescriba el fármaco, se debería iniciar con una dosis de 5 mg en el momento de acostarse. La evidencia disponible sugiere realizar una titulación según la respuesta y tolerabilidad, hasta un máximo de 15 mg/día, durante no más de una semana.

#### **Referencias**

1. Schwartz MM (Chief Judge). *Merck & Co., Inc. v. Danbury Pharmacal, Inc.*, 694 F. Supp. 1 (D. Del. 1988). U.S. District Court for the District of Delaware; 1988 (<http://law.justia.com/cases/federal/district-courts/FSupp/694/1/1874712/>; accessed June 8, 2017).
2. Share NN, McFarlane CS. *Cyclobenzaprine: novel centrally acting skeletal muscle relaxant*. Neuropharmacology 1975;14(9):675-84. PMID: 1178121
3. Ashby P; Burke D; Rao S; Jones RF. *Assessment of cyclobenzaprine in the treatment of spasticity*. J Neurol Nurg Psychiatry 1972;35(5):599-605. PMID: 4563483
4. Campanella G; Roy M; Barbeau A. *Drugs affecting movement disorders*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1987; 27:113-136. DOI: 10.1146/annurev.pa.27.040187.000553
5. Sanis Health Inc. *Cyclobenzaprine Canadian product monograph*. April 2017; [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00038944.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038944.PDF)
6. Brown BR Jr, Womble J. *Cyclobenzaprine in intractable pain syndromes with muscle spasm*. JAMA 1978; 240(11):1151-2. PMID: 355663
7. BC Pharmacare data, courtesy of Greg Carney, TI Pharmacoepidemiology Working Group and B.C. Ministry of Health (personal communication).
8. US FDA. *Flexeril (cyclobenzaprine HCl) tablets*. NDA 17-821/S-045. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2003/017821s0451bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/017821s0451bl.pdf)
9. Basmajian JV. *Cyclobenzaprine hydrochloride effect of skeletal muscle spasm in the lumbar region and neck: two double-blind controlled clinical and laboratory studies*. Arch Phys Med Rehabil 1978;59(2):58-63. PMID: 623512
10. Basmajian JV. *Acute back pain and spasm. A controlled multicenter trial of combined analgesic and antispasm agents*. Spine 1989;14(4):438-9. PMID: 2524114
11. Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM et al. *A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study*. Arthritis Rheum 1988;31(12):1535-42. PMID: 3058130
12. Bercl NA. *Cyclobenzaprine in the treatment of skeletal muscle spasm in osteoarthritis of the cervical and lumbar spine*. Current Therapeutic Research – Clinical and Experimental 1977;22(4):462-8.
13. Borenstein DG, Korn S. *Efficacy of a low-dose regimen of cyclobenzaprine hydrochloride in acute skeletal muscle spasm: results of two placebo-controlled trials*. Clin Ther. 2003;25(4):1056-73. PMID: 12809957
14. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, et al. *Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia*. Arthritis Rheum 1994;37(1):32-40. PMID:8129762
15. Hamaty D, Valentine JL, Howard R et al. *The plasma endorphin, prostaglandin and catecholamine profile of patients with fibrositis treated with cyclobenzaprine and placebo: a 5-month study*. J Rheumatol Suppl. 1989;19:164-8. PMID: 2532682
16. Larouche SJ, Block G, Raskin S et al. *Controlled trial of cyclobenzaprine for acute musculoskeletal spasm*. Clin Pharmacol Ther 1999;65(2):120. DOI: 10.1016/S0009-9236(99)80011-3
17. Malanga GA, Ruoff GE, Weil AJ et al. *Cyclobenzaprine ER for muscle spasm associated with low back and neck pain: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies of identical design*. Curr Med Res Opin 2009;25(5):1179-96. DOI: 10.1185/03007990902851753
18. Nibbelink DW, Strickland SC, McLean LF, Gould AL. *Cyclobenzaprine, diazepam, and placebo in the treatment of skeletal muscle spasm of local origin*. Clinical Therapeutics 1978;1(6):409-424. EMBASE Accession Number: 1980001398
19. Preston EJ, Miller CB, Herbertson RK. *A double-blind, multicenter trial of methocarbamol (Robaxin(TM)) and cyclobenzaprine (Flexeril) in acute musculoskeletal conditions*. Today's Ther Trends. 1984;1(4):1-11. Cochrane Central Accession Number: CN-00334201 UPDATE
20. Quimby LG, Gratwick GM, Whitney CD, Block SR. *A randomized trial of cyclobenzaprine for the treatment of fibromyalgia*. J Rheumatol Suppl. 1989;19:140-3. PMID: 2481741
21. Steingard PM, Schildberg WL, Peterson KD. *Multiclinic study of a muscle relaxant for treatment of acute musculoskeletal disorders*. Osteopathic Annals 1980;8(10):44-58. EMBASE Accession Number: 1981063283

22. Reynolds WJ, Moldofsky H, Saskin P, Lue FA. *The effects of cyclobenzaprine on sleep physiology and symptoms in patients with fibromyalgia*. J Rheumatol. 1991;18(3):452-4. PMID: 1856814
23. Santandrea S; Montrone F; Sarzi-Puttini P; Boccassini L et al. *A double-blind crossover study of two cyclobenzaprine regimens in primary fibromyalgia syndrome*. J Int Med Res 1993;21(2):74-80. DOI: [1177/030006059302100202](https://doi.org/10.1177/030006059302100202)
24. Baratta RR. *A double-blind study of cyclobenzaprine and placebo in the treatment of acute musculoskeletal conditions of the low back*. Current Therapeutic Research – Clinical and Experimental 1982;32(5):646-52. EMBASE Accession Number: 1983086915
25. Aiken DW. *Cyclobenzaprine in the treatment of acute skeletal muscle spasm of local origin*. In: Clinical Evaluation of Flexeril (Cyclobenzaprine HCL/MSD). Minneapolis, Minn: Postgraduate Medicine Communications; 1978:30-33.
26. Aiken DW. *A comparative study of the effects of cyclobenzaprine, diazepam and placebo in the treatment of acute musculoskeletal of the low back*. In: Clinical Evaluation of Flexeril (Cyclobenzaprine HCL/MSD). Minneapolis, Minn: Postgraduate Medicine Communications; 1978:34-38.
27. Scheiner JJ. *Cyclobenzaprine in the treatment of local muscle spasm*. In: Clinical Evaluation of Flexeril(™) (Cyclobenzaprine HCL/MSD). Minneapolis, Minn: Postgraduate Medicine Communications; 1978:39-48.
28. Bianchi M. *Evaluation of cyclobenzaprine in skeletal muscle spasm of local origin*. In: Clinical Evaluation of Flexeril (Cyclobenzaprine HCL/MSD). Minneapolis, Minn: Postgraduate Medicine Communications; 1978:25-29.
29. Gray SL; Anderson ML; Dublin S et al. *Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study*. JAMA Intern Med 2015;175(3):401-7. DOI: [1001/jamainternmed.2014.7663](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7663)
30. Risacher SL; McDonald BC; Tallman EF et al. *Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults*. JAMA Neurol 2016;73(6):721-32. DOI: [10.1001/jamaneurol.2016.0580](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0580)

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

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

### Estrógenos equinos + bazedoxifeno (Duavive) y menopausia

Revue Prescrire, 37 (401): 167-169

Traducido por Salud y Fármacos

#### Riesgos inadecuadamente evaluados

#### Calificación: No Aceptable

Se desconoce el balance riesgo-beneficio de la combinación oral a dosis fijas de estrógenos equinos + bazedoxifeno en mujeres con síntomas muy molestos derivados de la menopausia, ya que

no se han evaluado adecuadamente los riesgos de tromboembolismo venoso, embolia pulmonar y cánceres hormonodependientes. La experiencia previa con combinaciones de estrógenos y progestágenos administrados a mujeres postmenopáusicas sugiere que esta nueva combinación debiera considerarse con precaución y evitarse hasta que estos efectos adversos predecibles se hayan evaluado de forma adecuada.

Duavive<sup>®</sup> - comprimidos de liberación modificada de estrógenos equinos conjugados + bazedoxifeno

0,45 mg de estrógenos equinos conjugados + 20 mg de bazedoxifeno por comprimido

Terapia hormonal para la postmenopausia; estrógenos + agonista-antagonista del receptor de estrógenos

Indicación: “síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con útero (...) para las que no resulte apropiado una terapia con progestágenos”. [procedimiento centralizado de la UE]

#### Comparar antes de decidir

La reducción en la producción de estrógenos en mujeres postmenopáusicas a menudo se asocia con síntomas como sofocos, sequedad y atrofia vaginal, y osteoporosis [1,2]. Cuando solo están presentes los síntomas vaginales y el alivio que proporcionan los geles lubricantes e hidratantes resulta insuficiente, una opción es utilizar estrógenos vaginales a dosis efectivas mínimas y durante el periodo más corto posible [1,3].

Los estrógenos orales o transdérmicos alivian los sofocos y las alteraciones vaginales. En mujeres no histerectomizadas, los estrógenos se combinan con progesterona o un progestágeno sintético para reducir el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio asociado al efecto de los estrógenos [2,4,5]. Sin embargo, el balance riesgo-beneficio de la terapia sistémica con estrógenos rara vez resulta favorable debido a los efectos

adversos que puede producir. En 2002, el ensayo WHI, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, de gran tamaño mostró que, tras un seguimiento medio aproximado de 5 años, los efectos adversos cardiovasculares graves (embolia pulmonar, eventos coronarios e ictus) y el cáncer de mama invasivo fueron más frecuentes en mujeres postmenopáusicas tratadas con estrógenos-progestágenos [2,4,6]. El posterior declive del uso de la terapia con estrógenos-progestágenos en mujeres postmenopáusicas se acompañó con un marcado descenso de la incidencia anual de cáncer de mama, por ejemplo, en Norteamérica y Francia [7].

Cuando un progestágeno produce demasiados efectos adversos, una opción es utilizar un progestágeno diferente; y cuando deben evitarse los progestágenos, normalmente también deben evitarse los estrógenos [3].

### ¿Qué hay nuevo?

En la Unión Europea se ha autorizado la comercialización de un nuevo producto que combina estrógenos equinos y bazedoxifeno (Duavive, Pfizer) en el mismo comprimido para tratar los trastornos de la menopausia en mujeres no histerectomizadas, como alternativa a una combinación de estrógenos-progestágenos. Estos estrógenos son una mezcla de más de 160 componentes, procedentes de la orina de yeguas embarazadas, algunos de ellos con actividad estrogénica [3]. Bazedoxifeno es un agonista/antagonista del receptor del estrógeno, con efectos agonistas estrogénicos sobre los huesos y efectos antagonistas sobre las mamas y el tejido endometrial. Bazedoxifeno está autorizado en la Unión Europea desde 2009 como terapia de agente único para la osteoporosis en la postmenopausia, pero no se comercializaba en Francia [3,8].

En mujeres postmenopáusicas no histerectomizadas, ¿el bazedoxifeno es al menos tan efectivo como la progesterona o un progestágeno en la reducción del riesgo de cáncer de endometrio asociado con los estrógenos? ¿Los riesgos de cáncer de mama y eventos cardiovasculares se asocian menos con la combinación de estrógenos equinos + bazedoxifeno que con una combinación de estrógenos-progestágenos?

La evaluación clínica de estrógenos equinos + bazedoxifeno se basa principalmente en cuatro ensayos, con una duración entre 12 semanas y 2 años, con unas 6.400 mujeres postmenopáusicas no histerectomizadas. Estos ensayos de doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo evaluaron el efecto de varias dosis de esta combinación sobre el endometrio, los sofocos, los síntomas vaginales o la osteoporosis. Dos de los ensayos incluyeron un comparador activo: raloxifeno o una combinación oral de estrógenos-progestágenos [3].

**“Protección” incierta sobre el endometrio.** Uno de los ensayos comparó el efecto sobre el endometrio de la combinación estrógenos equinos + bazedoxifeno frente a una combinación de estrógenos-progestágenos orales [3,9]. Las 1.843 pacientes inscritas en el estudio recibieron o bien la combinación estrógenos equinos + bazedoxifeno (0,45 mg / 20 mg ó 0,625 mg / 20 mg), o bazedoxifeno 20 mg en monoterapia, o la combinación estrógenos equinos + acetato de medroxiprogesterona 0,45 mg / 1,5 mg, o un placebo. La biopsia endometrial y la ecografía transvaginal se efectuaron antes del tratamiento y después de 12 meses de tratamiento. No se notificaron casos de cáncer de endometrio [3]. Se observó hiperplasia endometrial en la biopsia de dos pacientes en los grupos estrógenos equinos + bazedoxifeno (un caso en cada régimen de dosis), frente a un paciente en el grupo placebo, y frente a ningún caso en los grupos de bazedoxifeno en monoterapia y de estrógenos-progestágenos. Los pólipos uterinos fueron más frecuentes en los grupos que recibieron la combinación estrógenos equinos 0,45 mg + bazedoxifeno y la combinación estrógenos-progestágenos que en el grupo placebo: 2,1% y 2,6% frente a 0,3% respectivamente ( $p < 0,05$ ) [9].

No se realizaron biopsias ni ecografía transvaginal en 12 mujeres en el grupo tratado con la combinación estrógenos equinos 0,45 mg + bazedoxifeno, algunas de las cuales presentaban un grosor endometrial de al menos 4 mm. A la luz de estos datos perdidos, los asesores de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por

sus siglas en inglés) consideraron incierto que bazedoxifeno redujera suficientemente el riesgo de cáncer de endometrio asociado con los estrógenos conjugados [3].

En un ensayo de dos años de duración que se realizó en 3.544 pacientes y se utilizó el raloxifeno como comparador, se notificaron 4 casos de hiperplasia o cáncer endometrial con estrógenos equinos + bazedoxifeno. Sin embargo, una inspección adecuada de la práctica clínica suscitó dudas sobre la calidad de la evaluación de la protección endometrial [3].

**Evaluación insuficiente de los riesgos de cáncer de mama y de eventos cardiovasculares.** Bazedoxifeno, al igual que raloxifeno, es un agonista-antagonista del receptor estrogénico. El perfil de efectos adversos del raloxifeno consta principalmente de: sofocos, tromboembolismo venoso e ictus, edema periférico, calambres, hipertriglicéridemia e hiperglucemia [10]. Los efectos adversos de bazedoxifeno no se conocen tan bien, pero el riesgo de tromboembolismo venoso e ictus parece mayor con bazedoxifeno que con raloxifeno [7]. Los estrógenos equinos también presentan efectos tromboembólicos venosos [3]. Los estudios de estrógenos equinos + bazedoxifeno en mujeres postmenopáusicas no han mostrado un aumento del riesgo de tromboembolismo, pero el periodo máximo de seguimiento fue de dos años, y solo 850 mujeres recibieron las dosis presentes en la combinación autorizada.

La duración del seguimiento también fue demasiado corta para evaluar el riesgo de cáncer. En un estudio de 7 años sobre osteoporosis, se notificaron 5 casos de cáncer de ovarios y 5 casos de cáncer de tiroides en pacientes tratadas con bazedoxifeno 20 mg al día, frente a 1 caso de cáncer de tiroides en el grupo placebo [3,8].

En el estudio con 1.843 pacientes, la retirada del tratamiento debido a los efectos adversos fue menos frecuente con estrógenos equinos + bazedoxifeno que con la combinación estrógenos-progestágenos: 7,5% frente a 14% ( $p < 0,05$ ), frente a 7% en el grupo placebo [3,9]. El sangrado vaginal y la mastalgia fueron menos frecuentes con estrógenos equinos + bazedoxifeno que con la combinación estrógenos-progestágenos [9].

**Efectivo contra los sofocos, pero no contra los síntomas vaginales.** En dos ensayos clínicos de doble ciego, aleatorizados, y con 996 pacientes, la frecuencia y la gravedad de los sofocos fue inferior con estrógenos equinos 0,45 mg + bazedoxifeno 20 mg que con placebo. Sin embargo, no se observó una mejora estadísticamente significativa de los síntomas vaginales.

### Otras evaluaciones

Los siguientes extractos proceden de las conclusiones alcanzadas por otros equipos independientes de la industria farmacéutica que han examinado los datos de evaluación clínica de la combinación a dosis fijas de estrógenos equinos + bazedoxifeno en mujeres postmenopáusicas.

**The Medical Letter** (Estados Unidos). “La combinación de estrógenos conjugados con el agonista-antagonista estrogénico bazedoxifeno (Duavive) es efectivo para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia y para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, sin los efectos adversos a corto plazo de las combinaciones estrógenos/progestina.

Se desconoce su seguridad a largo plazo; podría producir tromboembolismo venoso, embolismo pulmonar e ictus” [11].

**Worst Pills, Best Pills** (EE UU). “Dado que el fármaco es menos efectivo que los tratamientos estándar actuales y que su seguridad resulta incierta, el Grupo de Investigación Sanitaria de Public Citizen recomienda a los pacientes no tomar este fármaco” [12].

### En la práctica

**Una combinación a evitar, debido a la falta de evaluación adecuada de los riesgos de trombosis y cáncer.** La terapia hormonal sistémica expone a las mujeres postmenopáusicas a efectos adversos graves y mortales. Por tanto, solo debería emplearse en raras ocasiones, cuando los síntomas de la menopausia son muy molestos. Las combinaciones de estrógenos-progestágenos se han empleado durante mucho tiempo, y sus riesgos son relativamente bien conocidos, lo cual permite que las participantes tomen decisiones bien informadas.

Ninguno de los ensayos clínicos de la combinación estrógenos equinos + bazedoxifeno en comparación con un placebo o una combinación de estrógenos-progestágenos ha realizado un seguimiento a las pacientes superior a un año. Se desconoce el grado de incremento del riesgo de tromboembolismo venoso profundo y embolia pulmonar, o del riesgo de cánceres hormonodependientes (cáncer de mama, ovario o útero) con esta combinación. Presenta cierta eficacia contra los sofocos, pero esto no es suficiente para justificar su uso en ausencia de evaluaciones a largo plazo.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos no aprobó todas las indicaciones solicitadas por la compañía, limitando su uso a mujeres no histerectomizadas para las cuales el tratamiento con una terapia hormonal con progestina no resulta apropiado (a). Pero habría sido más razonable rechazar la autorización de Duavive, con el fin de proteger a las mujeres de riesgos inadecuadamente evaluados.

### Retirada del mercado debido a los efectos adversos: frecuente pero muchas veces tardía

*Revue Prescrire* 2017; 37 (402): 299-301

Traducido por Salud y Fármacos

#### Resumen

- Un análisis de los fármacos retirados del mercado entre 1953 y 2013 (por las agencias reguladoras o las compañías farmacéuticas) por haberse asociado a efectos adversos ha mostrado que la mediana del intervalo entre la salida al mercado y su retirada fue de aproximadamente 10 años.
- Una proporción decreciente de las retiradas de fármacos por sus efectos adversos que han sido exigidas por las agencias reguladoras se basan únicamente en informes espontáneos de casos clínicos, mientras que las respaldadas por estudios epidemiológicos y los resultados de ensayos clínicos van en proporción ascendente.

#### Revisión producida de forma colectiva por el Equipo Editorial: sin conflictos de intereses.

a- La compañía también retiró su solicitud para la autorización de este producto para el tratamiento de la osteoporosis (ref. 3).

#### Búsqueda bibliográfica de Prescrire hasta 3 de enero de 2017

En respuesta a nuestra solicitud de información, Pfizer (titular de la autorización de comercialización) no nos proporcionó ninguna documentación sobre su producto. Posteriormente contactamos con MSD (representante en Francia), que nos proporcionó algunos datos administrativos.

#### Referencias

1. Prescrire Rédaction “Traitements locaux de la sécheresse vaginale liée à la ménopause” *Rev Prescrire* 2015; 35 (383): 674-679.
2. Prescrire Editorial Staff “Postmenopausal hormone therapy: cardiovascular risks” *Prescrire Int* 2003; 12 (64): 65-69.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Duavive. EMEA/H/C/002314/0000” 23 de octubre de 2014: 153 páginas.
4. Prescrire Editorial Staff “Post-menopausal hormone replacement therapy (cont'd): risk-benefit balance in the hot seat” *Prescrire Int* 2004; 13 (71): 106-109.
5. EMA “SPC-Duavive” 28 de octubre de 2016: 21 páginas.
6. Prescrire Editorial Staff “Postmenopausal hormone replacement therapy: what is the risk of breast cancer?” *Prescrire Int* 2006; 15 (86):237-238.
7. Prescrire Editorial Staff “Postmenopausal hormone therapy and breast cancer” *Prescrire Int* 2009; 18 (100): 66-67.
8. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Conbriza” 6 de junio de 2012: 23 páginas.
9. Pinkerton JV et al. “Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial” *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (2): E189-E198.
10. Prescrire Rédaction “20-2-5. Patients sous raloxifène, bazedoxifène ou lasofoxifène” *Rev Prescrire* 2015; 35 (386 suppl. Interactions Médicamenteuses).
11. “Conjugated estrogens/bazedoxifene (Duavee) for menopausal symptoms and prevention of osteoporosis” *Med Lett Drugs Ther* 2014; 56 (1441): 33-34.
12. “Duavee, hot flashes and bone health” *Worst Pills, Best Pills Newsletter* Septiembre 2015: 3-5.

- El continente con la mayoría de retiradas del mercado fue Europa, mientras que África ocupa el último lugar debido a que los mecanismos de regulación de fármacos y de farmacovigilancia están menos desarrollados.

A comienzos de 2016, un equipo británico de investigación publicó los resultados de un análisis de las retiradas de fármacos del mercado (por las agencias reguladoras o las compañías farmacéuticas) de cualquier país del mundo que se produjeron entre 1953 y 2013 al constatar que sus efectos adversos eran desproporcionados [1].

¿Cuántos fármacos se han retirado por sus efectos adversos? ¿El intervalo entre su introducción en el mercado y su retirada ha cambiado con el tiempo? ¿Qué tipos de efectos adversos han

llevado a la retirada de fármacos del mercado? ¿Existen diferencias entre los países?

Este artículo proporciona algunas respuestas a estas preguntas.

**Una cuarta parte de las retiradas fueron por efectos adversos mortales.** Los autores identificaron 462 fármacos que se retiraron del mercado entre 1953 y 2013 debido a sus efectos adversos (a)[1].

Los fármacos se retiraron por: causar hepatotoxicidad en 81 casos (18%), reacciones relacionadas con la inmunidad en 79 casos (17%), neurotoxicidad en 76 casos (16%), cardiotoxicidad en 63 casos (14%), toxicidad hematológica en 53 casos (11%), abuso del fármaco y dependencia en 52 casos (11%), y un 13% por carcinogenicidad.

**Aumento de las retiradas tras investigaciones largas y complicadas.** En el 71% de los casos, se tomó la decisión de retirar el fármaco por haber recibido informes espontáneos de casos clínicos. Esto muestra la importancia de que los profesionales sanitarios y los pacientes informen sobre los efectos adversos que observan [1,2].

Los informes espontáneos de casos clínicos han sido el medio principal de detección de efectos adversos desde que se establecieron los sistemas de farmacovigilancia por primera vez en la década de los años 60 [3]. La proporción de retiradas basadas únicamente en informes espontáneos ha seguido un ritmo decreciente para los fármacos lanzados más recientemente al mercado. La proporción de retiradas basadas únicamente en informes espontáneos de casos clínicos ha caído desde el 85% en los años 50 al 64% en los años 90; ahora la mayoría de las retiradas se respaldan con estudios epidemiológicos y resultados de ensayos clínicos (b)[1]. Esta tendencia se debe a que la ejecución de estudios epidemiológicos se ha facilitado al tener mejor acceso a las bases de datos de farmacovigilancia. Sin embargo, en comparación con el análisis de los datos procedentes de informes espontáneos de casos clínicos, estos estudios llevan más tiempo y son más difíciles de ejecutar.

**Unos 10 años en el mercado antes de su retirada.** Los autores analizaron el intervalo entre la salida del fármaco al mercado, la primera publicación de efectos adversos, y su retirada del mercado, para cada uno de estos fármacos [1].

Para los fármacos comercializados después de 1960 y retirados por sus efectos adversos, la mediana de tiempo desde su salida al mercado hasta su retirada fue de 10 años. Al incluir todos los fármacos estudiados, este intervalo alcanzó los 18 años [1].

La mediana del intervalo entre su comercialización y la primera publicación de efectos adversos fue de ocho años para todos los fármacos retirados, frente a cuatro años para aquellos comercializados después de 1960 [1].

La mediana del intervalo entre la primera publicación de efectos adversos y la primera retirada en cualquier país también se ha ido acortando: aproximadamente tres años para los fármacos comercializados por primera vez tras 1960 frente a seis años para todos los fármacos estudiados, sin diferencias estadísticamente significativas entre los países [1].

**Diferencias entre continentes.** De los 462 fármacos retirados del mercado entre 1953 y 2013 debido a los efectos adversos, 43 (9%) se retiraron de todos los países en los que se comercializaba, y 179 (39%) se retiraron en un único país [1].

Europa (50 países) fue el continente con el mayor número de retiradas en términos absolutos, con 309 fármacos retirados, frente a 150 en Asia (46 países), 134 en Norteamérica (23 países), 65 en Sudamérica (12 países) y 32 en Australia y Oceanía (11 países) [1].

África fue el continente con el menor número de retiradas (63 en 54 países) porque pocos países africanos han establecido un sistema de farmacovigilancia o un sistema efectivo para regular la comercialización de productos farmacéuticos [1].

**Resultados congruentes con un estudio estadounidense.** A finales de 2015, el equipo de investigación en salud de Public Citizen, una organización para la defensa del consumidor ubicada en Estados Unidos, que publica la revista *Worst Pills, Best Pills*, analizó 548 fármacos autorizados en Estados Unidos que se comercializaron por primera vez entre 1975 y 1999 [4]. Se exigió la inclusión de un recuadro negro de advertencia o la retirada del mercado a aproximadamente a un 20% del total de esos productos [4].

La mitad de las nuevas advertencias se añadieron en respuesta a la documentación de efectos adversos graves en el plazo de siete años tras su comercialización, y la mitad de las retiradas del mercado se produjeron en los dos primeros años [4]. A partir de estos datos, Public Citizen aconseja a los pacientes esperar al menos siete años antes de utilizar nuevos fármacos [4].

#### **Algunos ejemplos en Francia**

Para ilustrar el fenómeno de las retiradas de mercado por resultados de la farmacovigilancia, a continuación mostramos algunos ejemplos acontecidos en Francia.

A finales de 2004, rofecoxib fue retirado del mercado por la compañía, cuatro años después de haber sido comercializado en Francia, debido a un aumento de la incidencia de infarto de miocardio e ictus en comparación con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos [5].

En 2006, melagatrán y ximelagatrán fueron retirados del mercado francés por el productor debido a su asociación con trastornos hepáticos graves, sólo ocho meses después de su salida al mercado, [6].

A finales de 2008, se suspendió el permiso de comercialización de rimonabant para el tratamiento de la obesidad y por lo tanto se retiró del mercado. Esto fue en respuesta a los trastornos neuropsiquiátricos y la conducta suicida [7].

Benfluorex se comercializó durante más de 30 años en Francia antes de que en 2009 fuera retirado del mercado por el riesgo de valvulopatías [8].

Numerosos otros fármacos deberían retirarse del mercado porque tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable. Muchos de estos fármacos han permanecido en el mercado durante mucho tiempo,

incluyendo la domperidona, el bupropión, y la tianeptina. La revisión de fármacos a evitar de *Prescrire* se actualiza cada año para proporcionar mejor servicio a los pacientes [9].

### En la práctica. Respuesta lenta de las agencias reguladoras de fármacos en proteger a los pacientes

El gran número de fármacos retirados del mercado por sus efectos adversos desproporcionados, a veces durante los primeros años tras autorizar su comercialización, suscita preguntas sobre los problemas en la concesión de las autorizaciones de comercialización. Si los beneficios y riesgos de los nuevos fármacos se evaluarán de forma más rigurosa para asegurarse que representan un avance tangible, y si los fármacos se autorizaran y comercializaran de forma menos apresurada, menos pacientes se verían expuestos innecesariamente a sus peligros.

Las autoridades sanitarias tienden a retirar menos fármacos basándose únicamente en informes espontáneos de efectos adversos, y aumenta la frecuencia con que quieren tener estudios epidemiológicos para respaldar sus decisiones, lo cual requiere mucho tiempo. En algunos casos, los informes espontáneos bastan para documentar claramente el efecto adverso, pero la retirada del mercado se posterga a la espera de los resultados de estos estudios. Este retraso constituye un periodo de gracia para la compañía farmacéutica durante el cual sigue vendiendo su fármaco. Pero desde la perspectiva de los pacientes, aumenta el tiempo de exposición a los riesgos del fármaco.

La solución a este problema está en manos de las autoridades sanitarias: autorizar únicamente los fármacos que reciban una evaluación adecuada, incluso si requiere mucho tiempo; responder a señales de eventos adversos previamente desconocidos; y retirar del mercado aquellos fármacos que no proporcionen ventajas sobre otros tratamientos disponibles, pero que conllevan riesgos desproporcionados.

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

### La iniciativa de la deprescripción (*The deprescribing initiative*)

José G. León-Burgos

*Pharmacy Practice News*, 11 de agosto de 2017

<http://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/08-17/The-Deprescribing-Initiative/42284/ses=ogst?enl=true>

Traducido por Salud y Fármacos

La polifarmacia, comúnmente definida como la práctica de usar 5 o más medicamentos al mismo tiempo, ha ido aumentando de forma alarmante durante los últimos años. Según JAMA, en 2015, aproximadamente 35.8% de los adultos residentes en Estados Unidos estaban tomando 5 o más medicamentos [1]. Este aumento en el uso de medicamentos, según la Royal Pharmaceutical Society [2], puede atribuirse a nuestro complejo sistema de atención médica, el acceso a múltiples especialistas, procesos inadecuados de transición de la atención médica (por ejemplo, del médico general a especialista o del hospital a la atención ambulatoria) e incluso "al progreso médico".

El hábito de prescribir, además de incrementar el costo de la atención médica asociado a la polifarmacia, puede aumentar el riesgo de eventos adversos, interacciones farmacológicas

### Notas

a – Para buscar los fármacos retirados del mercado debido a sus efectos adversos, los autores utilizaron principalmente las siguientes fuentes: la base de datos de fármacos de la OMS, PubMed, Medline, Google Académico, las páginas web de las agencias reguladoras, y libros de texto como *Meyley's Side Effects of Drugs* (ref. 1).

b- Dos estudios han analizado la evidencia de las decisiones de retirada de fármacos del mercado francés por motivos de farmacovigilancia (refs. 10,11). Antes de 2005, el 33% de las decisiones de retirada se basaron en una combinación de informes espontáneos y otros datos como estudios de caso-control, estudios de cohortes, y ensayos clínicos, frente al 68% después de 2005 (ref. 11).

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

1. Onakpoya IJ et al. "Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature" *BMC Medicine* 2016; 14 (10): 11 páginas.
2. *Prescrire* Rédaction "Retrait du marché pour raison de pharmacovigilance: le poids des notifications spontanées" *Rev Prescrire* 2005; 25 (265): 666.
3. *Prescrire* Rédaction "Pour une pharmacovigilance plus ambitieuse" *Rev Prescrire* 2010; 30 (319): 391-393.
4. "Do not use for seven years after FDA Approval Drugs" *Worst Pills, Best Pills News* 2015; 19 (3): 2 páginas.
5. *Prescrire* Rédaction "Rofécoxib: arrêt de commercialisation" *Rev Prescrire* 2004; 24 (255): 748.
6. *Prescrire* Rédaction "Mélagatran/ximélagatran: retrait du marché" *Rev Prescrire* 2006; 26 (271): 268.
7. *Prescrire* Rédaction "Rimonabant: AMM retirée, tant mieux!" *Rev Prescrire* 2009; 29 (305): 182.
8. *Prescrire* Editorial Staff "Benfluorex. EU marketing authorisation finally withdrawn" *Prescrire Int* 2010; 19 (109): 206.
9. *Prescrire* Editorial Staff "Toward better patient care: drugs to avoid in 2017" *Prescrire Int* 2017; 26 (181): 108-111.
10. *Prescrire* Rédaction "Arrêt de commercialisation des médicaments. Dix ans d'expérience de la Revue *Prescrire*" *Rev Prescrire* 2000; 20 (205): 291-295.
11. Paludetto MN et al. "Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France?" *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21 (12): 1289-1294.

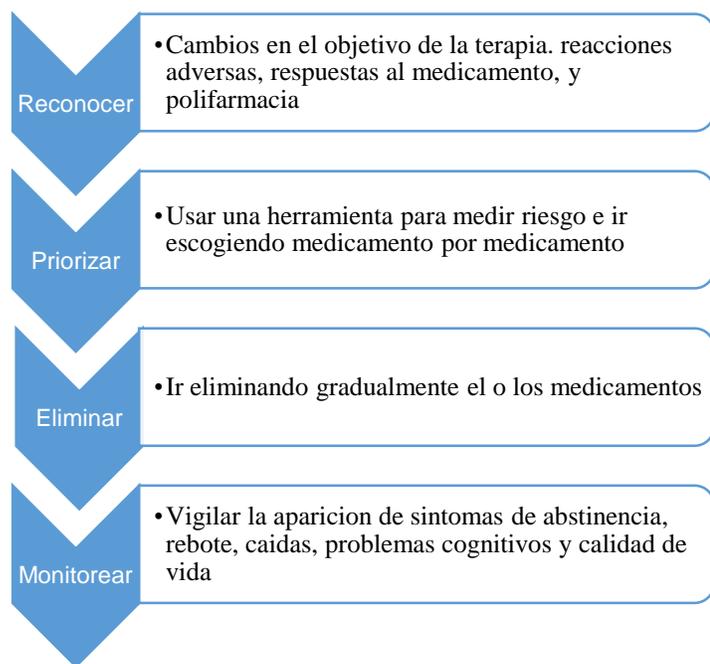
nocivas, problemas financieros y cognitivos y un aumento de la incidencia de caídas y hospitalizaciones. Varios equipos de atención médica de todo el mundo han identificado este problema y han estado trabajando para implementar una solución efectiva y basada en la evidencia. Australia, Nueva Zelanda y Canadá han sido líderes en la búsqueda de soluciones a la polifarmacia, y frecuentemente se refieren a ellas como la iniciativa por la deprescripción.

Christopher Frank, MD, del Departamento de Medicina de Queen's University en Kingston, Ontario, definió la deprescripción como un proceso activo de revisión que impulsa al proveedor de atención médica a considerar qué medicamentos han dejado de tener un balance beneficio-riesgo ventajoso para el paciente, especialmente para pacientes cuyas metas de atención

van cambiando o tienen una expectativa de vida limitada [3]. El objetivo de la deprescripción es mejorar los resultados para los pacientes al minimizar la incidencia de eventos adversos, las caídas y las hospitalizaciones, mientras se reduce la carga financiera asociada con la polifarmacia. Existe un fino equilibrio entre los beneficios potenciales y los riesgos asociados con la farmacoterapia que debe ser evaluado cuidadosamente en el caso individual de cada paciente. De hecho, la teoría de "menos es más" puede ser adecuada para ciertos pacientes, pero no para otros.

La deprescripción, para ser segura y efectiva, debe hacerse de forma sistemática. Consiste en reconocer los posibles problemas, priorizar el medicamento principal, ir retirando progresivamente y uno por uno los medicamentos, controlando los signos y síntomas que ocurren cuando el paciente toma una cantidad de medicamentos potencialmente peligrosa (Figura 1). Este acercamiento se puede aplicar tanto a medicamentos de venta con receta como a terapias de venta libre, incluyendo vitaminas y productos a base de hierbas.

**Figura 1. Acercamiento sistemático a la deprescripción**



Nota: Adaptado de Simmons B. Deprescribing. Presentado en: Alberta College of Family Physicians; 26 de diciembre de 2015

### Un ejemplo

Tenga en cuenta la siguiente situación: BL es un hombre de 62 años que acude a la farmacia para que un farmacéutico clínico haga una revisión exhaustiva de sus medicamentos. BL tiene antecedentes de hipertensión, reflujo gastrointestinal (ERGE), hipotiroidismo, diabetes e hiperlipidemia. El paciente se queja de sentirse cansado todo el tiempo. También le preocupan los

resultados de una reciente prueba de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) que mostró osteopenia moderada.

*Resultados de laboratorio:* hormona estimulante de la tiroides, 1.270 mUI / L; hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub>, 6,3%; presión arterial, 132/75 mm Hg; vitamina B12, 120 pmol / L. Prueba: DXA T-score -2.3. Medicamentos: omeprazol 20 mg al día, metformina 1,000 mg dos veces al día, levotiroxina 50 mcg al día, losartán 100 mg al día, hidroclorotiazida 25 mg al día y atorvastatina 40 mg al día.

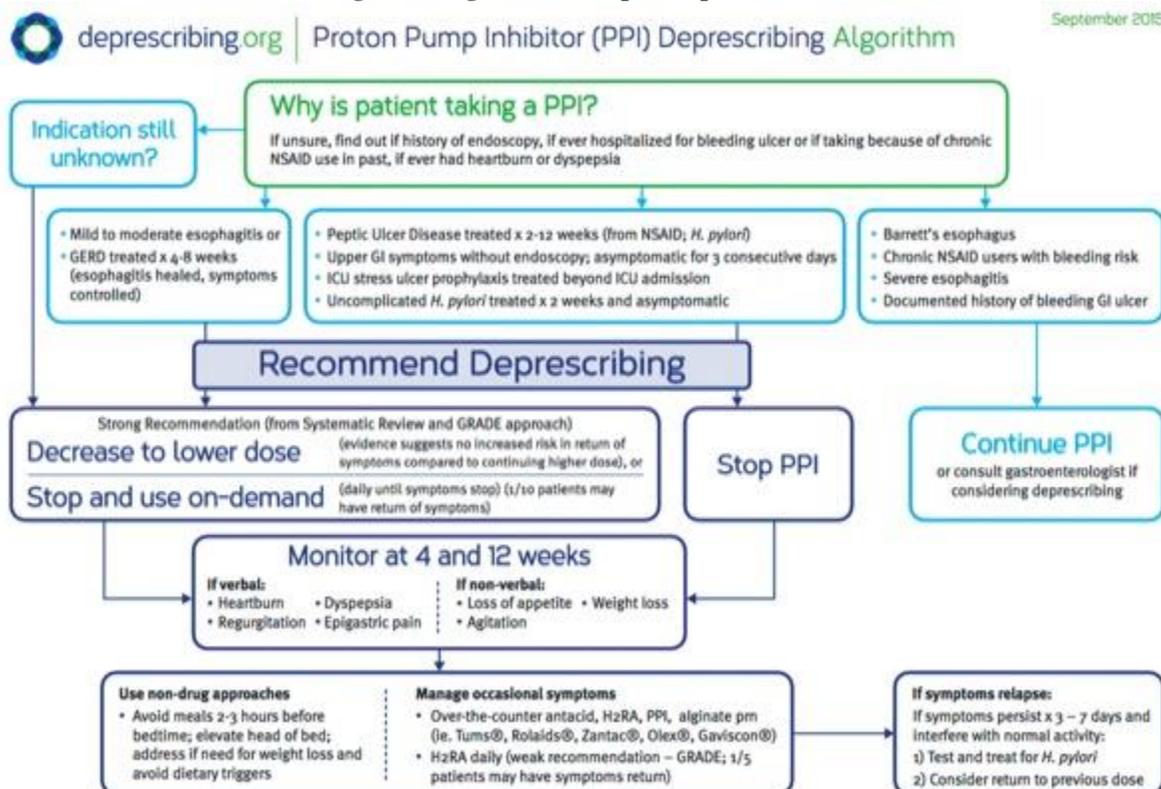
¿Existe una oportunidad para reducir el número de píldoras que consume este paciente y minimizar la polifarmacia? ¿Existen guías para la deprescripción que el farmacéutico podría utilizar para hacer recomendaciones sólidas?

En 2013, Barbara Farrell, PharmD, farmacéutica clínica e investigadora, y Cara Tannenbaum, MD, MSc, geriatra e investigadora, encabezaron la Red Canadiense de Deprescripción (CaDeN), en Ontario. El objetivo principal de CaDeN era reducir el uso de medicamentos potencialmente inapropiados y mejorar el acceso a alternativas de tratamiento sin medicamentos. Con otros expertos en atención médica e investigación, las Dras. Farrell y Tannenbaum desarrollaron con éxito pautas y algoritmos basados en la evidencia que proporcionan recomendaciones específicas de deprescripción, que pueden implementarse en un entorno de atención primaria. Estos algoritmos se han evaluado sistemáticamente para clases de fármacos específicos, incluyendo los inhibidores de la bomba de protones (IBP), las benzodiazepinas, los antipsicóticos y los hipoglucémiantes. Estas pautas "servirán de apoyo para los equipos interdisciplinarios de profesionales de la salud que quieran disminuir o suspender los medicamentos que podrían perjudicar o han dejado de aportar beneficios, así como para monitorear las reacciones adversas a la retirada de medicamentos en pacientes de edad avanzada" [4].

Cada algoritmo va acompañado de un folleto informativo de deprescripción para los proveedores de atención médica que contiene más información sobre la clase de medicamentos y las razones por las que es importante evaluar la necesidad de continuar con dicha terapia. Para obtener más información, visite [www.deprescribing.org](http://www.deprescribing.org)

El farmacéutico clínico que evaluó la farmacoterapia de BL utilizó el algoritmo de prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBP) (Figura 2) para determinar si era necesario continuar el tratamiento a largo plazo con omeprazol. Debido a que BL está usando omeprazol para los síntomas de ERGE, se recomienda la terapia a corto plazo con IBP (4-8 semanas). La terapia a largo plazo con IBP puede estar contribuyendo a la deficiencia de vitamina B12 y al empeoramiento de la osteoporosis; por lo tanto, el objetivo es interrumpir eventualmente la terapia con IBP mientras se monitorean los signos y síntomas de la ERGE. En este momento, el farmacéutico se siente cómodo recomendando la continuación de la terapia con omeprazol y programa una cita de seguimiento con BL a las 4 semanas para evaluar los síntomas.

Figura 2. Algoritmo de deprescripción de IBP



**Fuente:** Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing proton pump inhibitors (2015, unpublished research).

### Un enfoque basado en la evidencia

La deprescripción es esencial para optimizar la atención del paciente, ya que minimiza de forma efectiva el número de píldoras, las interacciones medicamentosas y la carga financiera, a la vez que aporta mejores resultados para los pacientes. Varias organizaciones, como CaDeN, han tomado la iniciativa de desarrollar pautas basadas en evidencia que los proveedores de servicios de salud pueden usar para deprescribir de manera efectiva y segura. Es muy importante evaluar siempre los beneficios y riesgos asociados con la farmacoterapia y evaluar las necesidades de cada paciente individualmente. Monitorear y dar seguimiento, así como la comunicación constante con el equipo de atención médica también forma parte integral de la iniciativa de deprescripción. Como clínicos, es esencial comenzar a incorporar iniciativas de deprescripción en la práctica

clínica, mientras se considera el equilibrio de beneficios versus riesgos en todos los pacientes.

### Referencias

- Qato DM, Wilder J, Schumm LP, et al. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA*. 2016;176(4):473-482.
- Barrett K, Eleanor L, Alexander GC. How polypharmacy has become a medical burden worldwide. *Clin Pharm*. 2016;8(6). doi: 10.1211/CP.2016.20201251
- Frank C. Deprescribing: a new word to guide medication review. *CMAJ*. 2014;186(6):407-408.
- Farrell B, Pottie K, Rojas-Fernandez CH, et al. Methodology for developing deprescribing guidelines: using evidence and GRADE to guide recommendations for deprescribing. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161248. doi: 10.1371/journal.pone.0161248

### El mito de las fechas de caducidad (*The myth of drug expiration dates*)

Marshall Allen

*Propublica*, 18 de julio de 2017

[https://www.propublica.org/article/the-myth-of-drug-expiration-dates?utm\\_source=pardot&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=dailynewsletter](https://www.propublica.org/article/the-myth-of-drug-expiration-dates?utm_source=pardot&utm_medium=email&utm_campaign=dailynewsletter)

Traducido por Salud y Fármacos

Se exige que los hospitales y las farmacias se deshagan de los medicamentos caducados, sin importar cuán costosos o vitales sean. Mientras tanto, la FDA sabe desde hace mucho tiempo que muchos siguen siendo seguros y eficaces durante muchos más años.

Una caja de medicamentos de venta con receta se había quedado olvidada en el armario trasero de una farmacia comunitaria durante tanto tiempo que la mayoría de las pastillas habían sobrepasado su fecha de caducidad hacía 30 y 40 años, y eran posiblemente tóxicos y probablemente inútiles.

Pero para Lee Cantrell, quien ayuda a administrar el sistema de control de sustancias tóxicas de California, el hallazgo ofreció la oportunidad de responder una pregunta permanente sobre la vida útil real de los medicamentos: ¿Podrían estas drogas fabricadas hacía tantos años conservar aún su potencia?

Cantrell llamó a Roy Gerona, un investigador de la Universidad de California, San Francisco, que se especializa en análisis químicos. Gerona había crecido en Filipinas y había visto como personas se recuperaban de enfermedades consumiendo medicamentos caducados sin aparentemente sufrir efectos negativos.

A Gerona le entusiasmó la idea. "¿Quién tiene la oportunidad de analizar medicamentos que han estado almacenados durante más de 30 años?" dijo.

Las farmacias de todo el país, los principales centros médicos y en los centros comerciales de los vecindarios, se deshacen rutinariamente de toneladas de medicamentos de venta con receta, potencialmente valiosos, cuando alcanzan sus fechas de vencimiento.

Gerona y Cantrell, un farmacéutico y toxicólogo, sabían que el término "fecha de vencimiento" era inapropiado. Las fechas en las etiquetas de los medicamentos son simplemente el punto hasta el cual la FDA y las compañías farmacéuticas garantizan su efectividad, generalmente son de dos o tres años. Pero las fechas no necesariamente significan que los medicamentos se vuelvan ineficaces inmediatamente después de que "expiran", solo que no hay ningún incentivo para que los fabricantes de medicamentos estudien si todavía podrían ser utilizables.

ProPublica ha estado investigando por qué el sistema de atención médica de los Estados Unidos es el más caro del mundo. Una respuesta, en términos generales, es que hay mucho desperdicio, y una buena parte se debe a prácticas que el sistema médico y el resto de nosotros aceptamos como normales. Hemos documentado cómo los hospitales a menudo descartan suministros nuevos que son caros, cómo los hogares de ancianos arrojan valiosos medicamentos cuando los pacientes fallecen o se mudan, y cómo las compañías farmacéuticas crean costosas combinaciones de medicamentos baratos. Los expertos estiman que este despilfarro representa alrededor de US\$765.000 millones al año, hasta una cuarta parte de todo el gasto en atención médica del país.

¿Qué sucede si el sistema está destruyendo medicamentos que técnicamente están "caducados" pero que aún se pueden usar de forma segura?

En su laboratorio, Gerona realizó pruebas con medicamentos fabricados hace décadas, incluyendo algunas marcas ahora desaparecidas, como las pastillas para adelgazar Obocell (que se promovieron a los médicos con una figura corpulenta llamada "Mr. Obocell") y Bamadex. En general, las botellas contenían 14 compuestos diferentes, incluyendo antihistamínicos, analgésicos y estimulantes. Todos los medicamentos que se analizaron estaban en sus envases originales sellados.

Los hallazgos sorprendieron a ambos investigadores: una docena de los 14 compuestos todavía eran tan potentes como cuando se

fabricaron, algunos tenían casi el 100% de las concentraciones indicadas en la etiqueta.

Y según Cantrell, "los ingredientes activos eran bastante estables".

Cantrell y Gerona sabían que sus hallazgos tenían grandes implicaciones. Tal vez ningún área de atención médica ha provocado tanta ira en los últimos años como los medicamentos de venta con receta. Los medios de comunicación están llenos de historias de medicamentos con precios que están fuera del alcance de la mayoría o sobre la escasez de medicamentos cruciales, a veces porque producirlos ya no es rentable.

Tirar esos medicamentos cuando caducan es doblemente difícil. Un farmacéutico del Hospital Newton-Wellesley ubicado en las afueras de Boston de 240 camas dice que puede devolver algunos medicamentos caducados y obtener crédito, pero que el año pasado tuvo que destruir medicamentos por valor de US\$ 200,000. Un comentario en la revista Mayo Clinic Proceedings citó pérdidas similares en el cercano Tufts Medical Center. Multiplíquelo por los hospitales de todo el país y el costo es importante: alrededor de US\$800 millones por año. Y eso no incluye los costos de los medicamentos caducados en las farmacias ubicadas en centros de atención a largo plazo, las farmacias comunitarias y los botiquines de los consumidores.

Después de que Cantrell y Gerona publicaran sus hallazgos en Archives of Internal Medicine en 2012, algunos lectores los acusaron de ser irresponsables y aconsejar a los pacientes que tomaran medicamentos vencidos. Cantrell dice que no recomendaron el uso de medicamentos vencidos, solo revisaron la forma arbitraria en que se establecen las fechas de caducidad.

"Afinar el proceso por el que se establecen las fechas de vencimiento de los medicamentos recetados podría ahorrar miles de millones", dice.

Pero después de un breve estallido de atención, la respuesta a su estudio se desvaneció. Eso plantea una pregunta aún mayor: si algunos medicamentos siguen vigentes mucho más allá de la fecha de caducidad que aparece en sus etiquetas, ¿por qué no se ha hecho nada por extender sus fechas de vencimiento?

Resulta que la FDA, la agencia que ayuda a establecer las fechas sabe desde hace tiempo que la vida útil de algunos medicamentos puede extenderse, a veces durante años.

De hecho, el gobierno federal ha ahorrado una fortuna haciéndolo.

Durante décadas, el gobierno federal ha acumulado depósitos masivos de medicamentos, antídotos y vacunas en lugares seguros de todo el país. Las drogas valen decenas de miles de millones de dólares y proporcionarían una primera línea de defensa en caso de una emergencia a gran escala.

Mantener estas reservas es costoso. Los medicamentos deben mantenerse seguros y con niveles de humedad y temperatura adecuados para que no se degraden. Afortunadamente, el país rara vez ha necesitado recurrir a muchos de los medicamentos, pero esto significa que a menudo alcanzan sus fechas de

caducidad. Aunque el gobierno exige a las farmacias que desechen los medicamentos caducados, no siempre sigue estas instrucciones. En cambio, durante más de 30 años, ha retirado algunos medicamentos y probado su calidad.

La idea de que los medicamentos caducan en fechas específicas data de al menos medio siglo, cuando la FDA comenzó a exigir a los fabricantes que agregaran esta información a la etiqueta. Los límites de tiempo permiten a la agencia garantizar que los medicamentos funcionan de manera segura y efectiva. Para determinar la vida útil de un nuevo medicamento, el fabricante lo expone a calor intenso y lo humedece para ver cómo se degrada bajo estrés. También verifica cómo se descompone con el tiempo. Luego, la compañía farmacéutica propone una fecha de vencimiento a la FDA, que revisa los datos para garantizar que son coherentes con la fecha y la aprueban. A pesar de que los medicamentos son muy diferentes, la mayoría "expira" después de dos o tres años.

Una vez que se lanza un medicamento, los fabricantes realizan pruebas para asegurarse de que mantienen su potencia hasta la fecha de vencimiento indicada. Dado que no se les exige verificar más allá, la mayoría no lo hace, en gran parte porque las regulaciones hacen que el proceso de extender las fechas de vencimiento sea costoso y consume tiempo de los fabricantes, dice Yan Wu, químico analítico que forma parte de un grupo de la Asociación Estadounidense de Científicos Farmacéuticos que analiza la estabilidad a largo plazo de las drogas. La mayoría de las compañías dice, preferirían vender medicamentos nuevos y desarrollar productos adicionales.

Los farmacéuticos y los investigadores dicen que las compañías no se benefician de investigar más. Venden más cuando los medicamentos se consideran "caducados" por los hospitales, los minoristas y los consumidores, a pesar de que mantengan su seguridad y eficacia.

Los funcionarios de la industria dicen que la seguridad del paciente es su más alta prioridad. Olivia Shopshear, directora de promoción de la ciencia y regulación del grupo comercial de la industria Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, o PhRMA, dice que las fechas de caducidad se eligen "en función del período de tiempo en que un lote determinado mantendrá su identidad, potencia y pureza, lo que se traduce en seguridad para el paciente".

Dicho esto, entre los profesionales médicos es un secreto a voces que muchas drogas mantienen su capacidad de combatir las dolencias mucho después de lo que se indica en sus etiquetas. Un farmacéutico dice que, a veces, se lleva a casa medicamentos de venta libre que se han vencido en su farmacia para que él y su familia puedan usarlos.

Las agencias federales que almacenan medicamentos, incluyendo los militares, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y el Departamento de Asuntos de Veteranos, hace tiempo que se dieron cuenta de los ahorros que podría aportar la revisión de las fechas de vencimiento.

En 1986, la Fuerza Aérea, con la esperanza de ahorrar en costos de reemplazo, le preguntó a la FDA si las fechas de caducidad de ciertas drogas podrían extenderse. En respuesta, el Departamento

de Defensa y la FDA crearon el Programa de Extensión de la Vida en la Estanterías (Shelf Life).

Cada año se seleccionan medicamentos de los que tienen almacenados, en función de su valor y fecha de caducidad, y se analizan los lotes para determinar si sus fechas de vencimiento pueden extenderse con seguridad. Durante varias décadas, el programa ha descubierto que la vida útil real de muchos medicamentos supera ampliamente las fechas de vencimiento originales.

Un estudio de 2006 de 122 medicamentos probados por el programa mostró que dos tercios de los medicamentos caducados se mantuvieron estables cada vez que se analizó un lote. Se extendieron las fechas de caducidad para cada uno de ellos, en promedio, por más de cuatro años, según una investigación publicada en el Journal of Pharmaceutical Sciences.

Según el estudio, algunos de los que no lograron mantener su potencia fueron el albuterol inhalable para el asma, el spray antiséptico tópico difenhidramina y un anestésico local fabricado con lidocaína y epinefrina. Pero ni Cantrell ni la Dra. Cathleen Clancy, directora médica asociada del National Capital Poison Center, una organización sin fines de lucro afiliada al Centro Médico de la Universidad George Washington, habían oído hablar de alguien que hubiera sido perjudicado por consumir medicamentos vencidos. Cantrell dice que no ha habido ningún caso registrado en la literatura médica.

Marc Young, un farmacéutico que ayudó a ejecutar el programa de extensión entre 2006 y 2009, dice que los beneficios de esta inversión han sido "ridículos". Cada año, el gobierno federal ahorró entre US\$600 y US\$800 millones porque no tuvo que reemplazar los medicamentos caducados, dice.

Un funcionario del Departamento de Defensa, que tiene un stock de alrededor de US\$13.600 millones en medicamentos en reserva, dice que en 2016 el costo del programa de extensión fue de US\$3,1 millones, pero evitó que el departamento reemplazara US\$2.100 millones en medicamentos vencidos. Para poner la magnitud de ese retorno de la inversión en términos cotidianos: es como gastar un dólar para ahorrar US\$677.

"No teníamos idea de que algunos de los productos serían tan estables, tan robustamente estables más allá de la vida útil", dice Ajaz Hussain, uno de los científicos que ayudó a supervisar el programa de extensión.

Hussain es ahora presidente del Instituto Nacional de Tecnología y Educación Farmacéutica, una organización de 17 universidades que está trabajando para reducir el costo del desarrollo farmacéutico. Él dice que el alto precio de las drogas y la escasez hacen que sea tiempo de reexaminar las fechas de vencimiento de las drogas en el mercado comercial.

"Es una pena tirar medicamentos buenos", dice Hussain.

Algunos proveedores médicos han presionado para cambiar la forma en que se establecen las fechas de caducidad de medicamentos, sin éxito. En 2000, la Asociación Médica Americana (AMA), que presagiaba la actual crisis de medicamentos recetados, adoptó una resolución instando a la

acción. La vida útil de muchos medicamentos escribió, parece ser "considerablemente más larga" que sus fechas de caducidad, lo que ocasiona un "desperdicio innecesario, mayores costos farmacéuticos y posiblemente un acceso reducido a los medicamentos necesarios para algunos pacientes".

Citando el programa de extensión del gobierno federal, la AMA envió cartas a la FDA, a la Convención de farmacopea de EE UU, que establece los estándares para los medicamentos, y a PhRMA solicitando un reexamen de las fechas de caducidad.

Nadie recuerda los detalles, solo que el esfuerzo no prosperó.

"No pasó nada, pero lo intentamos", dice el reumatólogo Roy Altman, ahora de 80 años, quien ayudó a escribir el informe de AMA. "Me alegro de que el tema se vuelva a plantear. Creo que genera una pérdida considerable".

En el Hospital Newton-Wellesley, a las afueras de Boston, el farmacéutico David Berkowitz anhela que cambie algo.

En un día de semana reciente, Berkowitz ordenó los contenedores y cajas de medicamentos en el pasillo trasero de la farmacia del hospital, mirando las fechas de vencimiento. Como subdirector de la farmacia, maneja cuidadosamente cómo se ordenan y dispensan los medicamentos a los pacientes. Dirigir una farmacia es como trabajar en un restaurante porque todo es perecedero, dice, "pero sin la comida gratis".

Las leyes federales y estatales prohíben a los farmacéuticos dispensar medicamentos caducados y The Joint Commission, que acredita a miles de organizaciones de atención médica, exige que las instalaciones eliminen los medicamentos caducados de su cadena de suministro. Así que en Newton-Wellesley, los medicamentos obsoletos se colocan en los estantes de la parte posterior de la farmacia y se marcan con un cartel que dice: "No dispensar". Las pilas crecen durante semanas hasta que una empresa de terceros los recoge para destruirlos. Y luego los contenedores se vuelven a llenar.

"Cuestiono las fechas de caducidad de la mayoría de estos medicamentos", dice Berkowitz.

Una de las cajas de plástico está repleta de EpiPens, dispositivos que automáticamente inyectan epinefrina para tratar reacciones alérgicas severas. Cuestan casi US\$300 cada uno. Estos son de kits de emergencia que rara vez se utilizan, lo que significa que a menudo caducan. Berkowitz los cuenta, tirando cada uno haciendo ruido en un contenedor separado, "... eso es 45, 46, 47 ..." Termina en los 50. Eso representa casi US\$15,000, solamente el desperdicio de los EpiPens.

En mayo, Cantrell y Gerona publicaron un estudio que examinó 40 EpiPens y EpiPen Jrs., una versión más pequeña, que había expirado entre uno y 50 meses antes. Los dispositivos habían sido donados por los consumidores, lo que significaba que podían haber sido almacenados en condiciones que podrían acelerar su descomposición, como la guantera de un automóvil o un baño humeante. Los EpiPens también contienen medicamentos líquidos, que tienden a ser menos estables que los medicamentos sólidos.

Las pruebas mostraron que 24 de los 40 dispositivos caducados contenían al menos el 90% de la cantidad indicada de epinefrina, suficiente para considerarse tan potente como cuando se fabricaron. Todos ellos contenían al menos el 80% de la concentración indicada en la etiqueta. ¿El mensaje? Incluso EpiPens almacenados en condiciones menos que ideales pueden durar más de lo que dicen sus etiquetas, y si no hay otra opción, un EpiPen vencido puede ser mejor que nada, dice Cantrell.

En Newton-Wellesley, Berkowitz mantiene una hoja de cálculo de cada droga obsoleta que arroja. La farmacia devuelve lo que puede para que le den crédito, pero es mucho menos de lo que pagó el hospital.

Luego está la angustia adicional de tirar medicamentos que escasean. Berkowitz toma una caja de bicarbonato de sodio, que es crucial para la cirugía cardíaca y para tratar ciertas sobredosis. Está siendo racionado porque hay muy poco disponible. Levanta una caja púrpura de atropina, que estimula a los pacientes cuando tienen frecuencias cardíacas bajas. También escasea. En las reservas del gobierno federal, las fechas de vencimiento de ambas drogas se han extendido, pero Berkowitz y otros farmacéuticos deben desecharlas.

El estudio de 2006 de la FDA sobre el programa de extensión también dijo que retrasó la fecha de vencimiento de muchos lotes de manitol, un diurético, por un promedio de cinco años. Berkowitz tiene que tirar el suyo. ¿Naloxona expirada? La droga revierte las sobredosis de narcóticos en una emergencia y actualmente se utiliza ampliamente en la epidemia de opiáceos. La FDA extendió su fecha de caducidad para los medicamentos almacenados, pero Berkowitz tiene que tirarla.

En raras ocasiones, una compañía farmacéutica extenderá las fechas de vencimiento de sus propios productos por problemas de escasez. Eso fue lo que sucedió en junio, cuando la FDA publicó fechas extendidas de vencimiento para los lotes de atropina inyectable, dextrosa, epinefrina y bicarbonato de sodio de Pfizer. El aviso de la agencia incluía los números de los lotes que debían extenderse y a los que se agregaba entre seis meses y un año a sus fechas de vencimiento.

La noticia hizo que Berkowitz fuera corriendo a revisar sus medicamentos caducados para ver si podía reintegrar alguna a su cadena de suministro. Su equipo rescató cuatro cajas de jeringas de la destrucción, incluyendo 75 de atropina, 15 dextrosa, 164 de epinefrina y 22 de bicarbonato de sodio. Valor total: US\$7,500. En un abrir y cerrar de ojos, los medicamentos "caducados" que estaban en el basurero se volvieron a colocar en el suministro de la farmacia.

Berkowitz dice que aprecia la acción de Pfizer, pero cree que debería ser un estándar para asegurarse de que las drogas que aún son efectivas no se desechen.

"La pregunta es: ¿debería la FDA realizar más pruebas de estabilidad?" dice Berkowitz. "¿Podrían encontrar una forma segura y sistemática de reducir la cantidad de medicamento que se desperdician en los hospitales?"

Cuatro científicos que trabajaron en el programa de extensión de la FDA dijeron a ProPublica que algo así podría funcionar para

los medicamentos almacenados en las farmacias de los hospitales, donde las condiciones se controlan cuidadosamente.

Greg Burel, director de las reservas de los CDC, dice que le preocupa que obligar a los fabricantes de medicamentos a extender sus fechas de caducidad sea contraproducente, porque no les sea rentable producir ciertos medicamentos y se reduzca el acceso o aumenten los precios.

El comentario de 2015 en Mayo Clinic Proceedings, llamado "Extender la vida útil simplemente tiene sentido", también sugirió que los fabricantes de medicamentos podrían tener que establecer una fecha de vencimiento preliminar y luego actualizarla después de hacer pruebas más a largo plazo. Una organización independiente también podría realizar pruebas similares a las realizadas por el programa de extensión de la

FDA, o los datos del programa de extensión podrían aplicarse a medicamentos almacenados adecuadamente.

ProPublica preguntó a la FDA si podría ampliar su programa de extensión, o algo similar, a las farmacias de los hospitales, donde las drogas se almacenan en condiciones estables similares a las reservas nacionales.

"La Agencia no tiene una posición sobre el concepto propuesto", escribió un funcionario en un correo electrónico.

Cualquiera que sea la solución, será necesario presionar a la industria farmacéutica para que cambie, dice Hussain, el ex científico de la FDA. "La FDA tendrá que tomar la iniciativa para que surja una solución", dice. "Estamos tirando productos que son ciertamente estables, y tenemos que hacer algo al respecto".

## Entrevistas

### **Bernard Bégaud. "Morir por un medicamento que no es necesario es un escándalo"**

Blanca Blay

*El Diari de la Sanitat*, 24 de junio de 2017

[http://www.eldiario.es/catalunya/sanitat/Morir-medicamento-necesario-escandalo\\_0\\_656885332.html](http://www.eldiario.es/catalunya/sanitat/Morir-medicamento-necesario-escandalo_0_656885332.html)

Bernard Bégaud ha sido durante casi diez años director del departamento de farmacología del hospital universitario de Burdeos, en Francia. Ahora da clases de farmacología en la universidad de la misma ciudad, pero este mismo año se jubila. Hablamos con él sobre el uso de medicamentos, la relación con la industria o la cultura social de la salud pública aprovechando su paso por Barcelona, donde este miércoles se ha reunido con otros profesionales del sector en el Hospital Vall d'Hebron.

### **Usted se ha dedicado durante muchos años a evaluar el riesgo de utilización de productos de salud y fármacos. ¿Qué es lo más importante?**

Lo más importante es mirar los riesgos asociados con el uso o el consumo de medicamentos que son utilizados por gran parte de la población. Hablo de riesgos asociados a productos como los contraceptivos o los psicotrópicos, que son usados por millones de consumidores. Si hay un aumento de un riesgo derivado del consumo de un medicamento, por pequeño que sea, por ejemplo, un aumento del 10% de tener un cáncer de mama por consumir contraceptivos durante un período largo, eso supondría quizás 1.000 cánceres más porque muchas mujeres usan este medicamento. El problema no es tanto que haya medicamentos con un riesgo muy alto, que puede estar más controlado, sino medicamentos con un riesgo más bajo pero usados por millones de personas. Y el desafío es aún mayor cuando hablamos de medicamentos que no son estrictamente necesarios.

### **¿Medicamentos no necesarios?**

Sí, en Francia se calcula que 18.000 personas mueren al año por efectos indeseados de medicamentos no necesarios. Morir por un medicamento necesario para tratar una enfermedad grave que conlleva un riesgo es un desafío, pero morir por un medicamento que no es necesario es un escándalo. El mal uso de medicamentos supone un coste de £10.000 millones al año en

Francia, que se traduce en hospitalizaciones, secuelas, incapacidad, revisiones clínicas, etc.

### **En los últimos años, por ejemplo, hemos visto como tener los niveles de colesterol elevados y tomar medicación para reducirlos es una situación cada vez más frecuente. ¿Se ha diabolizado el colesterol sin una evidencia científica proporcional?**

El colesterol es un gran engaño, fue un gran invento de la industria agroalimentaria americana. Lo retrata muy bien el documental 'El bluf del colesterol'. Después de que en 1948 se publicara el estudio de Framingham sobre los factores de riesgo de sufrir un ataque de corazón -que apuntaba el colesterol como el factor número ocho- la industria convirtió el colesterol en el gran enemigo público. Entendió que si un tetrabrick de leche entera costaba un euro podía hacer que costara dos si era 'leche sin colesterol'. Más tarde la industria farmacéutica norteamericana se sumó a la diabolización del colesterol: Merck produjo la primera estatina inhibidora de la síntesis del colesterol en el cuerpo humano.

### **¿Cuándo empezó la campaña contra el colesterol?**

La gran campaña empezó cuando el presidente Eisenhower sufrió un infarto, en 1955. Decían que desayunaba huevos con bacón y que debía cambiarlo, pero no dijeron que fumaba dos paquetes al día y el tabaco también es un factor de riesgo. Se publicaron algunos estudios internacionales que mostraban una correlación perfecta entre la población con un nivel alto de colesterol y la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, esos estudios sólo se fijaban en países donde esa correlación coincidía y dejaban fuera del análisis países como Francia, donde los niveles de colesterol son altos y la mortalidad cardiovascular baja, o Finlandia, donde sucede lo contrario.

### **Ha sacado el tema de las estatinas, un fármaco que acarrea polémica. Usted decía en una entrevista que en ocasiones se pinta las estatinas como un fármaco milagroso para evitar las enfermedades cardiovasculares.**

Sí. Hay un efecto de las estatinas en la prevención cardiovascular en casos de riesgo muy alto, pero en la prevención primaria -prevención en personas que nunca han sufrido un ictus o un

infarto- el beneficio no está tan claro. En Francia, por ejemplo, las bases de datos del Sistema nacional de salud muestran, como recogen algunos estudios, que en la prevención secundaria hay un efecto, una reducción del 10 o el 12% de mortalidad por accidente cardiovascular, pero sin un infarto el efecto es cero. Y el coste para el sistema público francés de estos casos es de más de mil millones de por año, que es dinero tirado a la basura.

### ¿Qué otros fármacos muy usados están “sobrevalorados” a su juicio?

Los psicotrópicos o las benzodiazepinas, que se usan para la ansiedad o para dormir. En Francia un 30-40% de las benzodiazepinas son usadas sin justificación. Un ejemplo claro es el uso en personas muy mayores, de más de 75 años, que van al médico porque duermen mal y éste les prescribe. Sin embargo, en muchos casos no dormir bien a esa edad es normal, uno se levanta a menudo para ir al baño y no tiene un sueño regular, pero hay que valorar el beneficio de medicarse frente al riesgo de hacerlo. Sobre todo, el uso prolongado, ese es el principal problema.

### Usted participó en dos estudios que analizaron el riesgo de padecer Alzheimer o demencia en personas que son consumidoras de hipnóticos y sedantes.

El Alzheimer afecta la función cognitiva y las benzodiazepinas tienen efectos cognitivos. Hace veinte o treinta años se hizo una exposición masiva y se buscó si había alguna asociación entre los problemas de memoria y el consumo de hipnóticos, muy frecuente en gente mayor. Se mostró que el uso de benzodiazepinas aumentaba un 60% el riesgo de padecer Alzheimer o demencia. Sin embargo, hay posibilidad que haya un sesgo de confusión porque no fue un estudio con distribución aleatoria -es decir, se separó en dos grupos, los que consumían y los que no- y siempre hay posibilidad de contestación, puede que haya otra explicación.

### ¿Por qué puede haber un sesgo?

En un estudio observacional nunca puedes estar seguro de que las diferencias sean debidas al consumo de un fármaco. Por ejemplo, en este caso podría ser también que el insomnio sea una manifestación precoz de la demencia pero no lo sabemos. También podría ser que el insomnio sea un factor de riesgo en

lugar de una manifestación precoz. Con todo, hay formas de corregir ese sesgo, hay ajustes.

### ¿Y no se ha estudiado más desde entonces?

Sí. Después del primer estudio, a finales de los ochenta, ha habido 17 estudios más. De estos, 12 muestran una asociación positiva entre el uso de benzodiazepinas y la demencia. Tres tienen conclusión negativa y dos concluyen que no puede afirmarse o negarse esa relación. Uno de estos fue un estudio nuestro porque no tenía suficiente poder estadístico, la muestra no era suficientemente amplia. Lo más importante es que si este riesgo existe -y al menos cuatro buenos estudios lo demuestran- está solo asociado a un uso prolongado del medicamento. Eso significa que el riesgo es enteramente inducido por el mal uso del medicamento, cuando se sigue usando sin justificación más del tiempo necesario. Debe aplicarse el principio de precaución.

### ¿De quién es culpa que no se aplique este principio?

No es tanto el lobby de la industria, el problema es que no hay cultura de salud pública y se tiende siempre a la medicalización. Por ejemplo, hoy en Francia algunos médicos están pidiendo poder hacer las recetas o la prescripción a mano porque al usar el ordenador reconocen que es más fácil no reflexionar sobre ello, es un acto más automático.

### En Francia la muerte de un participante en un ensayo clínico en Rennes en 2016 sacó este debate a la luz. Tú eres miembro del comité de expertos encargado de revisar ese caso. ¿Hay un debate pendiente sobre los ensayos clínicos?

Sí. El problema en Rennes fue que el ensayo con la molécula BIA 10-2474 es que no hay una justificación de una actividad farmacológica de un posible uso futuro en una indicación de un medicamento. No se deberían autorizar ensayos clínicos con una primera administración en humanos si no hay una demostración clara de que esta molécula pueda predecir un efecto terapéutico. No se vio nada en animales y sin embargo se probó en humanos. También hay recomendaciones técnicas que no se cumplieron en el ensayo y que suponían un peligro. La molécula era diez veces más potente en humanos que en animales y se probó la dosis de 100 miligramos demasiado pronto, cuando las recomendaciones establecen unas dosis progresivas. Allí es donde se produjo el accidente.

## Solicitudes y Retiros del Mercado

### Espray para pulverización bucal con ambroxol: un fármaco a evitar

*Revue Prescrire*, 2017; 37 (400): 101

Traducido por Salud y Fármacos

En septiembre de 2016, Boehringer Ingelheim expandió la línea de productos de Lysopaïne en Francia con un espray para pulverización bucal que contenía ambroxol (Lysopaïne maux de gorge ambroxol), un agente mucolítico. Este espray para pulverización bucal se autorizó para el dolor de garganta en adultos y niños mayores de 12 años [1,2].

Ambroxol también está autorizado en forma de comprimidos y de solución oral para la bronquitis y la infección pulmonar. Ambroxol es un metabolito del fármaco bromhexina, un

mucolítico que también se comercializa en Francia en comprimidos [3].

**Un balance riesgo-beneficio desfavorable.** Independientemente de la indicación clínica o de la formulación farmacéutica, ambroxol y bromhexina no tienen una eficacia clínica demostrada más allá del efecto placebo. Sin embargo, estos fármacos exponen a los pacientes a reacciones anafilácticas, y a reacciones cutáneas graves, en ocasiones mortales, como el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica [3].

El Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la Unión Europea (PRAC, por sus siglas en inglés) reevaluó dos veces, en 2014 y 2015, el balance riesgo-beneficio de los productos que contenían ambroxol y bromhexina y concluyó que

era favorable [3,4]. Pero durante la segunda revisión, 11 de los 28 estados miembros expresaron una "opinión divergente", es decir, no estaban de acuerdo [4]. El motivo principal para este punto de vista divergente fue la deficiencia de las medidas propuestas por el PRAC, que consistían simplemente en la modificación de las fichas técnicas de los medicamentos y de los prospectos de los pacientes, dada la gravedad de los efectos adversos cutáneos. Cinco estados miembros, incluyendo Bélgica y Francia, consideraron que el balance riesgo-beneficio de ambroxol y bromhexina era desfavorable en todas las indicaciones autorizadas [4].

**En la práctica.** A fecha de 5 de junio de 2017, los productos con ambroxol y bromhexina permanecen en el mercado francés y aumentan en número, aun cuando las autoridades sanitarias francesas han reconocido su balance riesgo-beneficio desfavorable. Debido a la laxitud de las autoridades europeas, los pacientes siguen exponiéndose a los riesgos desproporcionados de estos fármacos, para tratar un simple dolor de garganta o la tos. Está en la mano de los profesionales sanitarios informar a los pacientes y a sus familias, y evitar el uso de ambroxol y bromhexina en cualquiera de sus formas farmacéuticas.

#### Referencias

1. ANSM "RCP-Lysopaïne solution pour pulvérisation buccale" 3 de noviembre de 2016: 6 páginas.
2. Clickadoc Premier "Lysopaïne". [www.nouveau.ocp.fr](http://www.nouveau.ocp.fr) acceso 17 de noviembre de 2016.
3. Prescrire Rédaction: "Ambroxol, bromhexine: réactions cutanées graves" *Rev Prescrire* 2015; 35 (381): 503.
4. EMA - PRAC "Revised assessment report - Ambroxol and bromhexine containing medicinal products"

#### Medtronic retira los sets de infusión por riesgo de sobredispensación (*Insulin overdelivery risk prompts Medtronic to pull infusion sets*)

Nick Paul Taylor |

*FierceBiotech*, 11 de septiembre de 2017

<http://www.fiercebiotech.com/medtech/insulin-over-delivery-risk-prompts-medtronic-to-pull-infusion-sets>

Traducido por Salud y Fármacos

Medtronic está retirando lotes específicos de los sets de infusión MiniMed tras enterarse del riesgo de sobredispensación de insulina. El retiro voluntario global de los sets de bombas de insulina más antiguos, que tenían una membrana de ventilación susceptible al bloqueo y consecuentemente a la excesiva dispensación de insulina.

Los informes de los pacientes y el análisis del origen del problema sugieren que la administración excesiva de insulina ocurre poco después de cambiar el set de infusión, cuando la membrana de ventilación se bloquea durante el proceso de acondicionamiento. Medtronic cree que tales bloqueos ocurren cuando la insulina, el alcohol o el agua entran en contacto con la parte superior del depósito de insulina.

Esto es más que una preocupación hipotética. Algunos pacientes sufrieron hipoglucemia, requiriendo intervención médica que pudo deberse a la presencia de una membrana de ventilación defectuosa.

La primera respuesta de Medtronic a este riesgo consistió en rediseñar su membrana de ventilación para reducir la probabilidad de que fuera bloqueada. Pero ahora ha decidido retirar del mercado los productos MiniMed que se comercializaron antes de la actualización de abril. Medtronic ha distribuido etiquetas de franqueo pre-pagado para que las personas en posesión de productos MiniMed comercializados antes de abril puedan gratuitamente cambiar sus dispositivos por la nueva versión.

"Si bien, desde abril hemos estado enviando un número significativo de sets nuevos y mejorados, nos comprometemos a reemplazar los sets de infusión que han sido retirados del mercado a todos los pacientes", dijo en un comunicado Francine Kaufman, M.D., CMO del grupo de diabetes de Medtronic. "Nuestro equipo de Medtronic Diabetes trabajará lo más rápidamente posible para completar los intercambios de los sets antiguos por los nuevos y mejorados, y durante este proceso apoyará plenamente a sus clientes".

Medtronic cree que la retirada tendrá un impacto mínimo en su negocio. El fabricante de medtech dijo a los inversores que es poco probable que el retiro perjudique el crecimiento de sus ingresos durante el segundo trimestre o el año completo. El costo del retiro es más difícil de predecir, ya que depende de cuántos sets no utilizados se devuelvan. Sin embargo, Medtronic cree que es poco probable que el costo del retiro aumente hasta el punto de afectar el aumento de valor de las acciones durante el segundo trimestre o el año completo.

Este retiro es el quinto que realiza Medtronic durante el 2017. A principios de año, la compañía inició retiros relacionados con sus dispositivos de asistencia ventricular, bombas implantables de infusión de medicamentos y válvulas y derivaciones ajustables StrataMR.

## Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

#### La FDA aconseja no dar a niños medicamentos con codeína o tramadol

*Montevideo Portal*, 22 de abril de 2017

<http://www.montevideo.com.uy/contenido/La-FDA-aconseja-no-dar-a-ninos-medicamentos-con-codeina-o-tramadol-341043>

La FDA desaconseja que los menores de 12 años tomen codeína o tramadol.

Algunos niños y adultos están predispuestos genéticamente a procesar los medicamentos opiáceos más rápidamente, dijo la FDA. Eso puede provocar que el nivel de narcóticos en el torrente sanguíneo llegue a ser demasiado alto con demasiada rapidez, y poner así en riesgo de sobredosis a los niños, por su tamaño más pequeño.

"Es muy difícil determinar qué niño o madre tiene este riesgo, y por eso hoy tomamos esta medida", afirmó en una conferencia de prensa el doctor Douglas Throckmorton, subdirector del centro

de programas regulatorios del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA, según consigna HealthDay.

El tramadol es un medicamento con receta que solo está aprobado para tratar el dolor en los adultos, indicó la agencia. Los productos con codeína están disponibles con receta, y algunos estados permiten que el medicamento sea de venta libre. La codeína con frecuencia se combina con acetaminofén en los analgésicos recetados y los jarabes para la tos, indicó la agencia.

La FDA ahora desaconseja que los niños menores de 12 años tomen codeína o tramadol.

Los niños y adolescentes menores de 18 años no deberían tomar tramadol para tratar el dolor después de una cirugía de extirpación de las amígdalas o adenoides, señaló la agencia. La etiqueta de la codeína ya advierte en contra del uso posquirúrgico de los niños y adolescentes.

Finalmente, la FDA dijo que estos medicamentos no deberían usarse en niños de 12 a 18 años que son obesos, que sufren de apnea obstructiva del sueño o que tienen un sistema respiratorio debilitado, ya que pueden aumentar las probabilidades de sufrir problemas respiratorios peligrosos.

"Las medidas que tomamos hoy se basan en una mejor comprensión de este problema de seguridad grave, según las últimas evidencias", señaló Throckmorton.

La FDA tiene planeado celebrar una reunión pública del comité asesor a fines de este año para hablar del uso más amplio de los medicamentos opiáceos con receta para la tos y el resfrío en los niños y adolescentes, dijo.

A casi 1,9 millones de niños y adolescentes de hasta 18 años de edad se les recetó un medicamento que contenía codeína en 2014, y a casi 167.000 se les recetó un medicamento con tramadol, señaló la FDA.

Los padres deberían leer con cuidado las etiquetas de los medicamentos para asegurarse de que no contienen ningún opiáceo, enfatizó la agencia. También pueden preguntar al médico o al farmacéutico si un medicamento específico contiene codeína o tramadol.

Los padres también deberían hablar con el médico sobre los analgésicos alternativos para sus hijos, además de los remedios efectivos para la tos y el resfriado que no contengan opiáceos, dijo la FDA.

"Entendemos que hay opciones limitadas con respecto al tratamiento del dolor y de la tos para los niños y adolescentes", dijo Throckmorton. "Pero después de una revisión cuidadosa, nuestra decisión de que estas actualizaciones de las etiquetas son necesarias se tomó porque creemos que es un modo de proteger a los niños y adolescentes".

Nota del Editor: Tanto la EMA como la Agencia Reguladora Canadiense han emitido alertas semejantes.

## **Cambios en la etiqueta de los medicamentos nuevos aprobados que la FDA aprobó por la vía acelerada: estudio retrospectivo de cohortes por problemas de seguridad** (*Safety related label changes for new drugs after approval in the US through expedited regulatory pathways: retrospective cohort study*)

Mostaghim SR, Gagne JJ, Kesselheim AS  
*BMJ* 2017; 358:j3837 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j3837> (Publicado el 7 de septiembre de 2017)

Traducido por Salud y Fármacos

### **Resumen**

**Objetivo:** Determinar si los medicamentos aprobados por la FDA por sus vías aceleradas de desarrollo y revisión tienen las mismas tasas de cambios a la etiqueta/ficha técnica por problemas de seguridad en comparación con los medicamentos aprobados siguiendo el mecanismo estándar.

**Diseño:** Estudio retrospectivo de cohorte

**Lugar:** Registros públicos de la FDA, enero de 1997 a abril de 2016

**Participantes:** 382 medicamentos aprobados por la FDA.

**Principales medidas de resultado:** La cantidad de veces que una de las secciones de la etiqueta/ficha técnica que alerta sobre temas de seguridad (advertencia de caja, contraindicación, advertencia, precaución o reacción adversa) fue modificada durante el tiempo que el medicamento permaneció en el mercado. Se comparó la tasa anual relativa de cambios de etiqueta relacionados con la seguridad entre los medicamentos aprobados por la vía acelerada con los que se hicieron en las etiquetas de medicamentos aprobados por la vía convencional, emparejando los fármacos según clase terapéutica que se hubieran aprobado con no más de tres años de diferencia.

**Resultados:** Entre los 382 nuevos fármacos elegibles, 135 (35%) habían utilizado un proceso acelerado de desarrollo o revisión, y se pudieron emparejar 96 (71%). Durante el período del estudio, los pares se asociaron con un total de 1710 cambios de etiqueta por problemas de seguridad. Los fármacos aprobados por la vía acelerada se tuvieron una tasa anual de 0,94 cambios de etiqueta relacionados con la seguridad por fármaco, en comparación con 0,68 cambios anuales de etiqueta relacionados con la seguridad para los fármacos aprobados por la vía convencional (razón =1,38, intervalo de confianza del 95%: 1,25 a 1,52). En comparación con los fármacos aprobados por la vía convencional, los fármacos que utilizaron procesos acelerados tuvieron un índice de cambios 48% superior en la sección de advertencias de caja y contraindicaciones, las dos categorías de advertencias de seguridad más importantes desde el punto de vista clínico (1,48; intervalo de confianza del 95%: 1,07 a 2,06). Una revisión cualitativa de los cambios en las secciones de advertencia de caja reveló que menos del 5% (3/67) se modificaron para describir una disminución del riesgo para los pacientes.

**Conclusiones:** El desarrollo acelerado y la aprobación de la solicitud de comercialización por la vía acelerada pueden aumentar la disponibilidad de nuevos medicamentos, pero los aprobados a través de estas vías se asocian con mayores tasas de

cambios en la etiqueta/ficha técnica relacionados con su seguridad, particularmente en las advertencias de mayor riesgo durante el periodo de post-comercialización. Para informar políticas públicas se debería explorar cuales son los factores causales que contribuyen a esta diferencia de tasas.

**Valproato de Sodio. Francia impone la prohibición parcial del medicamento esencial contra la epilepsia, el valproato de sodio.** (*France imposes partial ban on 'essential' epilepsy medicine sodium valproate*)

Syed Rizwanuddin Ahmad  
e-drug, 14 de julio de 2017  
Traducido por Salud y Fármacos

Según el informe de la revista británica Lancet publicado hoy en línea, Francia impuso una prohibición parcial a la prescripción de valproato de sodio, un popular antiepiléptico, a mujeres y niñas en edad reproductiva por haber recibido informes que lo asocian a defectos de nacimiento y anomalías del desarrollo. Un estudio realizado por la agencia francesa que regula los medicamentos, publicado en abril de este año, documentó que se habían observado hasta 4.100 defectos de nacimiento en niños nacidos de madres embarazadas que estuvieron expuestas al valproato entre 1967 y 2016.

En abril de 2017, la agencia reguladora del Reino Unido MHRA también emitió un aviso de seguridad para profesionales de la salud

1. No recete valproato para la epilepsia o el trastorno bipolar en mujeres y niñas, a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no sean bien tolerados; la migraña no es una indicación autorizada

2. Asegúrese de que las mujeres y las niñas que toman medicamentos con valproato entiendan que tienen un riesgo de 30 - 40% de que su descendencia tenga un trastorno de desarrollo

neurológico y de 10% de defectos congénitos; y confirme que estén usando un método anticonceptivo eficaz

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha comenzado una revisión sobre el uso de medicamentos que contienen valproato y que se utilizan en el tratamiento de mujeres y niñas embarazadas o en edad fértil. Estos medicamentos están aprobados a nivel nacional en la Unión Europea para tratar la epilepsia, el trastorno bipolar y, en algunos países, la migraña.

Una revisión de EMA realizada en 2014 concluyó en medidas para fortalecer las advertencias y restricciones sobre el uso de medicamentos con valproato en mujeres y niñas, por el riesgo de malformaciones y problemas de desarrollo en los bebés expuestos al valproato en el útero. La EMA está celebrando su primera audiencia pública para discutir el tema y está invitando a los ciudadanos a compartir su experiencia.

En mayo de 2013, la FDA emitió una alerta de seguridad y dijo a los profesionales de la salud y a las mujeres que el valproato de sodio y otros productos relacionados, ácido valproico y divalproex sódico, están contraindicados y las mujeres embarazadas no deben utilizarlos para la prevención de migrañas. Basándose en la evidencia de que estos medicamentos pueden disminuir los coeficientes de inteligencia de los niños cuyas madres los consumieron durante el embarazo.

Con respecto al uso de valproato en mujeres embarazadas con epilepsia o trastorno bipolar, la FDA recomendó que solo se prescribieran productos de valproato cuando otros medicamentos no son efectivos o si por otras razones son inaceptables.

Con respecto a las mujeres en edad fértil que no están embarazadas, la FDA advirtió que solo se consumiera valproato cuando se considere esencial para el tratamiento de la mujer. Todas las mujeres no embarazadas en edad fértil que utilicen productos de valproato deben usar un método anticonceptivo efectivo.

## Reacciones Adversas e Interacciones

**Estudio: Los antibióticos son responsables del 20% de los efectos adversos** (*Study: Antibiotics responsible for 20% of adverse drug events*)

Jennifer Thew,  
*Health Leaders*, 14 de junio de 2017

<http://www.healthleadersmedia.com/quality/study-antibiotics-responsible-20-adverse-drug-events#>

Traducido por Salud y Fármacos

El personal de atención médica debe tener precaución al prescribir antibióticos, ya que las reacciones adversas a los medicamentos pueden prolongar la estadía en el hospital y aumentar las visitas a las salas de emergencias.

Los antibióticos pueden ser una parte importante del plan de tratamiento de un paciente, pero el personal de atención médica debe ser conscientes de que no están exentos de riesgos, escriben los autores de un nuevo estudio publicado en *JAMA Internal Medicine*. Tras analizar las historias médicas de 1.488 pacientes, los investigadores del Hospital Johns Hopkins documentaron que

el 20% de los pacientes hospitalizados que recibieron al menos 24 horas de terapia con antibióticos desarrollaron eventos adversos relacionados con los antibióticos. Además, el 20% de los efectos adversos a fármacos fueron atribuibles a los antibióticos prescritos para condiciones que no justificaban el uso de antibióticos.

Los autores del estudio enfatizan que el personal de atención médica debe ser prudentes al prescribir antibióticos para reducir la aparición de eventos adversos relacionados con los medicamentos.

"Los médicos prescriben antibióticos con demasiada frecuencia, incluso cuando la probabilidad de que se trate de una infección bacteriana es baja, porque piensan que aunque los antibióticos puedan no ser necesarios, probablemente no son dañinos", dice Pranita Tamma, MD, MHS, profesora asistente de pediatría y directora del Programa de Administración Apropiaada de Antibióticos en pediatría en el Hospital Johns Hopkins en un comunicado de prensa. "Pero ese no es siempre el caso. Los

antibióticos tienen el potencial de causar un daño real a los pacientes. Cada vez que pensamos en recetar un antibiótico, debemos hacer una pausa y preguntarnos: "¿Este paciente realmente necesita un antibiótico?"

### Los efectos adversos de los fármacos prolongan la duración de la estancia hospitalaria

Entre septiembre de 2013 y junio de 2014, los investigadores revisaron las historias clínicas de los pacientes ingresados en los servicios de medicina general del Hospital Johns Hopkins. Tras el alta hospitalaria, se dio seguimiento a los pacientes durante 30 días para determinar la probabilidad de que experimentaran una reacción adversa a los antibióticos e identificar cuántas reacciones adversas podrían haberse evitado eliminando el uso innecesario de antibióticos. Los pacientes fueron observados durante 90 días por si desarrollaban una infección por *Clostridium difficile* o alguna infección resistente a múltiples fármacos.

Además de descubrir que el 20% de los pacientes experimentaron uno o más efectos adversos a los antibióticos, los investigadores documentaron que los efectos secundarios de los antibióticos aumentaban en un 3% por cada 10 días adicionales de terapia con los mismos. Los efectos secundarios más comunes fueron problemas gastrointestinales, renales y anomalías sanguíneas. Un total de 4% y 6% de los pacientes desarrollaron infecciones por *C. difficile* y posibles infecciones por organismos multirresistentes. En este estudio no se atribuyeron muertes a ningún efecto secundario de los antibióticos

Los investigadores dicen que el 24% de los pacientes tuvieron estancias prolongadas en el hospital; el 3% fue readmitido; el 9% requirió una consulta a emergencias o visitas adicionales a la clínica; y el 61% necesitó pruebas diagnósticas adicionales debido a los efectos adversos del medicamento.

Las reacciones adversas a medicamentos son un problema serio y costoso. El CDC estima que cada año los eventos adversos de los medicamentos causan más de un millón de visitas a emergencias y 280,000 hospitalizaciones, y ocasionan un gasto médico adicional de US\$3.500 millones.

### Algunos antibióticos, cuando se consumen durante el primer trimestre de embarazo, se asocian a defectos congénitos graves. Gran estudio de cohortes para examinar el riesgo de los antibióticos según clase y tipo (*Certain antibiotics in first trimester up risk of major birth defects. Largest cohort study to examine risk by antibiotic class and type*)

Molly Walker

MedPage Today, 19 de julio de 2017

[https://www.medpagetoday.com/OBGYN/Pregnancy/66749?xid=nl\\_mpt\\_DHE\\_2017-07-20&eun=g330766d0r&pos=0](https://www.medpagetoday.com/OBGYN/Pregnancy/66749?xid=nl_mpt_DHE_2017-07-20&eun=g330766d0r&pos=0)

Traducido por Salud y Fármacos

Varios tipos de antibióticos de uso frecuente, cuando se consumieron durante el primer trimestre del embarazo se asociaron con malformaciones congénitas graves y con malformaciones específicas de ciertos órganos, según reveló un estudio retrospectivo de una cohorte canadiense.

La exposición a antibióticos, como clindamicina, doxiciclina, quinolonas, macrólidos y fenoximetilpenicilina, aumentó el riesgo de estos defectos congénitos, informó Flory T. Muanda, MD, y sus colegas de la Universidad de Montreal,.

Sin embargo, no hubo un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas graves tras la exposición a amoxicilina, cefalosporinas o nitrofurantoína, escribieron los autores en el *British Journal of Clinical Pharmacology* [1].

Agregaron que, si bien los estudios en animales mostraron una asociación entre la exposición a ciertos antibióticos, estos resultados no pudieron extrapolarse a los humanos, y caracterizaron la evidencia de los estudios en humanos como "inconclusa", con resultados contradictorios en referencia al vínculo entre malformaciones congénitas graves en el feto y la seguridad de ciertos antibióticos.

Pero según lo que han llegado a conocer, los autores dijeron, "este es el mayor estudio de cohortes que investiga el riesgo de [defectos congénitos graves]... [y] de malformaciones específicas de los órganos asociado con el uso durante el embarazo de ciertas clases y tipos de antibióticos".

Los investigadores examinaron los datos de una cohorte de embarazos de Quebec que comprendía el periodo de 1998 a 2008. Se trata de una cohorte activa que contiene datos sobre todos los embarazos cubiertos por el seguro público de medicamentos de venta con receta de Quebec, que representas aproximadamente 140,000 bebés.

La exposición a los antibióticos se definió como haber recibido al menos una receta para cualquier tipo de antibiótico durante el primer trimestre o una prescripción de antibióticos antes del embarazo, cuya administración se superpusiera con la primera parte del embarazo.

Las malformaciones congénitas graves se definieron de acuerdo con los códigos ICD-9 e ICD-10.

En general, 15,469 embarazos (11%) estuvieron expuestos a tratamiento con antibióticos durante el primer trimestre. Casi el 60% de los usuarios de antibióticos estuvieron expuestos solo a las penicilinas, seguidos por 15% expuestos solamente a los macrólidos, y el 6,5% solamente a las cefalosporinas.

Los autores encontraron que las usuarias de antibióticos eran más propensas a tener ayuda social/económica (welfare), tenían un nivel de educación inferior, vivían solas y tenían más comorbilidades e infecciones que las que no habían sido expuestas a los antibióticos.

La ofloxacina se asoció a un riesgo más de ocho veces superior de malformaciones congénitas graves (OR ajustada 8,30; IC del 95%: 1,60-43,00), aunque esto se basó en solo tres casos, de ahí el amplio intervalo de confianza.

La clindamicina se relacionó con un aumento del riesgo de estas malformaciones, con 60 casos observados (OR ajustado 1,34; IC del 95%: 1,02 a 1,77).

Las malformaciones de órganos varían según la exposición a antibióticos. Tanto la clindamicina como la doxiciclina se relacionaron con un mayor riesgo de defectos septales ventriculares / auriculares (OR ajustado 1.67, IC 95% 1.12-2.48, 29 casos expuestos y OR ajustado 3.19, IC 95% 1.57-6.48, ocho casos expuestos, respectivamente).

La doxiciclina se relacionó con un aumento en otras malformaciones cardiovasculares, como malformaciones del sistema circulatorio (OR ajustada 2,38; IC del 95%: 1,21 a 4,67; nueve casos expuestos) y malformaciones cardíacas (OR ajustado 2,46; IC del 95%: 1,21 a 4,99; ocho casos expuestos)

Los autores observaron que los hallazgos para la doxiciclina fueron consistentes con un estudio previo que sugiere un mayor riesgo de defectos cardíacos asociados con las tetraciclinas.

Sin embargo, sus hallazgos para la clindamicina fueron novedosos, ya que no hay estudios previos que hayan documentado el riesgo de malformaciones con el uso de este antibiótico, dijeron. Pero investigaciones previas encontraron que los fármacos nitrosables, como la clindamicina, se asociaron a un mayor riesgo de malformaciones congénitas, incluyendo malformaciones cardíacas.

Los autores también encontraron que la fenoximetilpenicilina se relacionó con un mayor riesgo de malformaciones del sistema nervioso (OR ajustado 1,85; IC del 95%: 1,01-3,39; 11 casos expuestos), mientras que la exposición a eritromicina se relacionó con un mayor riesgo de malformaciones del sistema urinario (OR ajustado , 95% CI 1.08-4.17), y la moxifloxacina se asoció con un mayor riesgo de malformaciones del sistema respiratorio (OR ajustado 5.48, IC 95% 1.32-22.76, dos casos expuestos).

Las limitaciones incluyen posibles factores de confusión no medidos, como el tabaquismo, el ácido fólico y la ingesta de alcohol, así como también que el estudio no tuvo suficiente poder para detectar asociaciones entre antibióticos individuales y malformaciones específicas debido al bajo número de casos.

Se llegó a la conclusión de que, a pesar de los pequeños riesgos absolutos asociados con estos defectos de nacimiento, "cuando sea posible, los médicos deberían considerar la prescripción de antibióticos más seguros para el tratamiento de las infecciones maternas".

#### Fuente principal

1. Muanda FT, et al "Use of antibiotics during pregnancy and the risk of congenital malformations in offspring: A population-based cohort study" *Br J Clin Pharmacol* 2017; DOI: 10.1111/bcp.13364.

#### Benfluorex: estenosis aórtica y mitral

*Revue Prescrire*, 2017; 37(401):186

Traducido por Salud y Fármacos

Durante mucho tiempo las valvulopatías inducidas por fármacos han estado infra-reconocidas. En muchos casos, las lesiones valvulares se atribuían a múltiples causas, como cambios degenerativos o fiebre reumática aguda, cuando el culpable era un fármaco. Las consecuencias fueron catastróficas. Los

pacientes afectados siguieron expuestos, así como nuevos pacientes, y los fármacos responsables permanecieron en el mercado [1].

A principios de 2017, la definición de valvulopatía inducida por fármacos seguía siendo limitada. La Oficina Nacional Francesa de Indemnización de Accidentes Médicos (ONIAM, por sus siglas en francés) describió los trastornos relacionados con benfluorex (ex-Mediator u otras marcas comerciales) como "regurgitación valvular aórtica o mitral". No se incluyó la estenosis valvular aórtica y mitral [2].

A mediados de 2016, un grupo francés publicó una serie de casos clínicos con 23 pacientes con regurgitación valvular mitral típica de la valvulopatía inducida por fármacos [3]. Estos pacientes recibieron tratamiento con benfluorex, dexfenfluramina o metisergida, fármacos conocidos por producir valvulopatías. Estos 23 pacientes presentaban una estenosis valvular aórtica asociada. De forma retrospectiva, para 17 pacientes, la regurgitación aórtica había sido el primer signo de valvulopatía tras la exposición al fármaco. Doce de estos pacientes presentaban una calcificación de la válvula aórtica en el estudio ecocardiográfico.

Doce pacientes fueron sometidos a cirugía para reemplazar la válvula aórtica, mientras que el reemplazo de la válvula mitral tuvo lugar en tres casos. En nueve pacientes se pudo analizar la válvula aórtica que mostró una fibrosis densa, no inflamatoria, característica de la valvulopatía inducida por fármacos.

La valvulopatía inducida por fármacos y la valvulopatía reumática comparten muchas similitudes, incluyendo la estenosis mitral por la fusión de las comisuras, que anteriormente se consideraba como de origen reumático exclusivo [4,5].

Durante el siglo pasado, la incidencia de fiebre reumática en Europa descendió de forma drástica. Según un modelo basado en la epidemiología de la fiebre reumática aguda, para una persona nacida en Francia en 1960 y expuesto a benfluorex, la probabilidad de que una valvulopatía sea de origen reumático es inferior al 0,2%, lo que significa que esta causa es muy rara [6].

**En la práctica.** Estas observaciones señalan al rol de los fármacos en la estenosis valvular cardíaca, además de su papel previamente reconocido en la regurgitación valvular aórtica y mitral.

#### Referencias

1. Prescrire Editorial Staff "Benfluorex: adverse effects reviewed, 1976-2015" *Prescrire Int* 2017; 26 (179): 47.
2. Oniam "Accidents dus au benfluorex" sin fecha. [www.oniam.fr](http://www.oniam.fr) acceso 21 de diciembre 2016: 3 páginas.
3. Ennezat PV et al. "Drug-induced aortic valve stenosis: an under recognized entity" *Int J Cardiol* 2016; 220: 429-434.
4. Ennezat PV et al. "Sténose mitrale induite par le benfluorex ou rhumatismale?" *Cardiologie Pratique* 2017; 1113: 8.
5. Jobic Y et al. "Benfluorex-induced mitral stenosis: a misknown etiology" *Int J Cardiol* 2014 ; 177 (3): 174-175.
6. Le Ven F et al. "Drug induced or rheumatic-valvular heart disease in patients exposed to benfluorex?" *Plos One* 2016; 5 páginas.

**Canagliflozina. La FDA confirma el aumento del riesgo de amputaciones de pies y piernas con el uso del medicamento para la diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet, Invokamet XR)**

FDA, Anuncio de Seguridad, 16 de mayo de 2017

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM560041.pdf>

Basándonos en nuevos datos de dos grandes estudios clínicos, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) ha llegado a la conclusión de que el medicamento canagliflozina para la diabetes tipo 2 (Invokana, Invokamet, Invokamet XR) ocasiona un riesgo mayor de sufrir amputaciones de pies y piernas. Estamos exigiendo que se agreguen nuevas advertencias a las etiquetas del medicamento canagliflozina, incluyendo el más destacado Recuadro de advertencia, para describir este riesgo.

**Los pacientes** que toman canagliflozina deben notificar a los profesionales de la salud de inmediato si presentan cualquier dolor o sensibilidad al tacto, llagas o úlceras, o infecciones nuevas en los pies o las piernas. Hable con su profesional de la salud si tiene preguntas o inquietudes. No debe dejar de tomar su medicamento para la diabetes sin antes consultar con su profesional de la salud.

**Los profesionales de la salud**, antes de iniciar el tratamiento con canagliflozina, deben considerar los factores que pueden predisponer a los pacientes a la necesidad de realizar amputaciones. Estos factores incluyen antecedentes de amputaciones previas, enfermedad vascular periférica, neuropatía y úlceras de pie diabético. Controle a los pacientes que reciben canagliflozina para detectar los indicios y síntomas que se describen más arriba y discontinuar la canagliflozina si ocurren estas complicaciones.

Si no se trata, la diabetes tipo 2 puede derivar en problemas graves, incluyendo la ceguera, el daño neural y renal y la enfermedad cardíaca. La canagliflozina es un medicamento de venta con receta médica que se utiliza junto con la dieta y los ejercicios para disminuir los niveles de azúcar en sangre en adultos con diabetes tipo 2. Perteneció a una clase de medicamentos llamados inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). La canagliflozina reduce el nivel de azúcar en sangre al provocar que los riñones eliminen el azúcar del cuerpo a través de la orina.

Los resultados finales de dos estudios clínicos –el CANVAS (Estudio de evaluación cardiovascular con canagliflozina) y el CANVAS-R (Estudio de los efectos de la canagliflozina en objetivos renales en participantes adultos con diabetes mellitus tipo 2) – demostraron que las amputaciones de piernas y pies ocurrieron con aproximadamente el doble de frecuencia en los pacientes tratados con canagliflozina, en comparación con los tratados con un placebo, el cual es un tratamiento inactivo. El estudio CANVAS demostró que, en el transcurso de un año, el riesgo de amputación para los pacientes del ensayo equivalió a:

- 5,9 de cada 1,000 pacientes tratados con canagliflozina
- 2,8 de cada 1,000 pacientes tratados con placebo

El estudio CANVAS-R demostró que, en el transcurso de un año, el riesgo de amputación para los pacientes del ensayo equivalió a:

- 7,5 de cada 1,000 pacientes tratados con canagliflozina
- 4,2 de cada 1,000 pacientes tratados con placebo

Las amputaciones de los dedos del pie y de la mitad del pie fueron las más comunes; sin embargo, también ocurrieron amputaciones que involucraron las piernas, por debajo y por encima de la rodilla. Algunos pacientes tuvieron más de una amputación, algunas afectaron a ambos miembros.

Alentamos a los profesionales de la salud y a los pacientes a reportar los efectos secundarios que involucren la canagliflozina y otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, usando la información en la sección "Contáctenos" en la parte inferior de la página.

La FDA reconoce la importancia de proveer información relacionada a la seguridad de medicamentos en otros idiomas además del inglés. Haremos nuestro mejor esfuerzo para proveer versiones de nuestras comunicaciones de seguridad de medicamentos en español que sean precisas y oportunas. Sin embargo, de haber alguna discrepancia entre la versión en inglés y la versión en español, la versión en inglés debe ser considerada la versión oficial. Si usted tiene cualquier pregunta o desea hacer algún comentario, favor de ponerse en contacto con Division of Drug Information en [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov).

**Inhibidores de la Bomba de Protones. Medicamentos para el ardor estomacal se asocian a tasas de mortalidad superiores**

*(Popular heartburn drugs linked to higher death)*

*Pharmacy Practice News, 27 de julio de 2017*

<http://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/07-17/Popular-Heartburn-Drugs-Linked-to-Higher-Death-41816/ses=ogst?enl=true>

Traducido por Salud y Fármacos

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se han relacionado con una variedad de problemas de salud, que incluyen daño renal grave, fracturas óseas y demencia. Ahora, un nuevo estudio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington en St. Louis muestra que su uso a largo plazo también se asocia con un mayor riesgo de muerte (BMJ Open [Epub 3 de julio de 2017]. <http://bmjopen.bmj.com/content/7/6/e015735>).

Millones de residentes en EE UU consumen IBP, que se prescriben ampliamente para tratar la acidez estomacal, las úlceras y otros problemas gastrointestinales. Estos medicamentos también se venden sin receta médica.

Para el estudio, los investigadores examinaron las historias médicas de unos 275,000 usuarios de IBP y casi 75,000 personas que tomaron bloqueadores H2 para reducir la acidez estomacal.

"Sin importar el tipo de análisis al que se somete este gran conjunto de datos, siempre se obtiene lo mismo: hay un mayor riesgo de muerte entre los usuarios de IBP", dijo el autor principal Ziyad Al-Aly, MD, profesor asistente de medicina en la

Universidad de Washington. "Por ejemplo, cuando comparamos pacientes que toman bloqueadores H2 con aquellos que toman IBP durante uno o dos años, encontramos que aquellos con IBP tienen un riesgo 50% superior de morir en los siguientes cinco años. Las personas tienen la idea de que los IBP son muy seguros porque son de fácil acceso, pero los riesgos de tomar estos medicamentos, especialmente durante largos períodos, son reales".

Tanto los IBP como los bloqueadores H2 se prescriben para afecciones médicas graves, como hemorragia digestiva alta, enfermedad por reflujo gastroesofágico y cáncer de esófago. Los IBP de venta sin receta se usan con mayor frecuencia para la acidez estomacal y la indigestión.

El Dr. Al-Aly, nefrólogo, ha publicado estudios que relacionan los IBP con la enfermedad renal, y otros investigadores han demostrado una asociación con otros problemas de salud. El Dr. Al-Aly, el primer autor Yan Xie, PhD, un experto en manejo de datos, y sus colegas razonaron que, dado que cada uno de estos efectos secundarios conlleva un pequeño riesgo de muerte, juntos podrían afectar la tasa de mortalidad de los usuarios de IBP.

Para averiguarlo, los investigadores analizaron millones de historias médicas anonimizadas de veteranos de guerra de una base de datos mantenida por el Departamento de Asuntos de Veteranos. Identificaron a 275,933 personas a las que se les había prescrito un IBP y 73,355 personas a las que se prescribió un bloqueador H2 entre octubre de 2006 y septiembre de 2008, y anotaron cuántos y cuándo murieron durante los siguientes cinco años. La base de datos no incluía información sobre la causa de muerte.

Encontraron un 25% más de riesgo de muerte en el grupo IBP en comparación con el grupo tratado con bloqueador H2. Los investigadores calcularon que, por cada 500 personas que toman IBP durante un año, hay una muerte extra que de otro modo no hubiera ocurrido. Dados los millones de personas que toman IBP regularmente, esto podría traducirse en miles de muertes excesivas cada año, dijo el Dr. Al-Aly.

Los investigadores también calcularon el riesgo de muerte en personas a las que se les recetaron IBP o bloqueadores H2 a pesar de no tener los síntomas gastrointestinales para los que se recomiendan estos medicamentos. Aquí, los investigadores encontraron que las personas que tomaron IBP tuvieron un 24% más de riesgo de muerte en comparación con las personas que tomaron bloqueadores H2.

Además, el riesgo aumentó constantemente a medida que las personas consumían las drogas. Después de 30 días, el riesgo de muerte en los grupos tratados con IBP y bloqueadores H2 no fue significativamente diferente, pero entre las personas que tomaron los medicamentos durante uno o dos años, el riesgo para los usuarios de IBP fue casi un 50% mayor que en el caso de los usuarios de bloqueadores H2.

Aunque el régimen de tratamiento recomendado para la mayoría de los IBP es corto (de dos a ocho semanas para las úlceras, por ejemplo), muchas personas terminan tomando los medicamentos durante meses o años.

"Hay que hacer reevaluaciones periódicas sobre si las personas tienen que seguir tomando estos medicamentos. La mayoría de las veces, las personas no necesitarán tomar IBP durante uno o dos o tres años", dijo.

En comparación con el grupo de los tratados con bloqueadores H2, las personas del grupo de IBP eran mayores (64 años, en promedio, contra 61) y algo más enfermas, con tasas más altas de diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Pero estas diferencias no pueden explicar por completo su mayor riesgo de muerte, ya que el riesgo se mantuvo incluso cuando los investigadores controlaron estadísticamente por edad y morbilidad.

Los IBP de venta libre contienen los mismos compuestos químicos que los IBP que precisan receta, solo tienen dosis más bajas, y no hay forma de saber cuánto tiempo la gente permanece en ellos. La FDA recomienda tomar IBP durante no más de cuatro semanas sin consultar a un médico.

Dada la disponibilidad de estos medicamentos y la acumulación de evidencia que apunta a vínculos con una variedad de efectos secundarios potencialmente graves, tal vez sea hora de restringir sus indicaciones de uso y la duración del tratamiento con IBP, sugirieron los investigadores.

**Metilfenidato. Uso prolongado de medicamentos para TDAH: No aporta beneficios y afecta la talla** (*Long-term ADHD med use: No benefit, negative impact on growth*)

Liam Davenport

Medscape, 27 de marzo de 2017

<http://search.medscape.com/search/?q=Liam%20Davenport%20MTA>

Traducido por Medscape

Pacientes pediátricos que se tratan con medicación estimulante para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), y que continúan la terapia en etapas posteriores, pueden presentar supresión de la talla en la edad adulta, sin ninguna reducción persistente en los síntomas, indican los resultados de un estudio de seguimiento a largo plazo.

El estudio de tratamiento multimodal del TDAH (MTA) demostró que aunque el número de pacientes pediátricos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad que continuamente recibían tratamiento hasta la edad adulta, era relativamente pequeño, los que continuaban recibiendo esta medicación no mostraron ninguna diferencia en la gravedad de los síntomas, en comparación con los que tomaron descansos del tratamiento o lo suspendieron por completo.

Sin embargo, la talla del adulto promedio de los niños que continuaron el tratamiento fue más de 2 centímetros menor que la de aquellos que lo suspendieron. En los pacientes que siguieron recibiendo el tratamiento, las dosis acumuladas de d,l-metilfenidato equivalente de d,l-metilfenidato pueden ascender a más de 100.000 miligramos.

Estos hallazgos parecen indicar que "el trastorno por déficit de atención e hiperactividad de inicio en la infancia es un padecimiento crónico con persistencia de los síntomas en la edad adulta, y que el uso extendido de la medicación estimulante

desde la infancia hasta la adolescencia se relaciona con supresión de la talla en la edad adulta, pero no con una disminución de la gravedad de los síntomas", informan en su artículo los autores, dirigidos por el Dr. James M. Swanson, PhD, director del Centro de Desarrollo Infantil y profesor de pediatría en la Universidad de California, Estados Unidos.

El estudio fue publicado el 10 de marzo en la versión electrónica de *Journal of Child Psychology and Psychiatry*.

### La inquietud no es por la talla, sino por la eficacia

La investigación es una continuación del estudio de tratamiento multimodal del TDAH, el cual inicialmente fue un estudio aleatorizado y controlado, de 14 meses, en el que se comparó tratamiento con medicación, modificación de la conducta, una combinación de ambos, o tratamiento habitual, para una comparación en la población en 579 pacientes pediátricos con el trastorno, de 7,0 a 9,9 años.

El estudio avanzó a un estudio observacional a largo plazo, que contó con 515 participantes del estudio original, así como con 289 individuos de las mismas escuelas que fueron reclutados como un grupo normal de comparación local. De estos participantes de control, 258 no tenían trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Se evaluó a los participantes ocho veces durante un periodo de seguimiento de 2 a 16 años después del reclutamiento. Se registró el número de días en los cuales los pacientes se trataron con medicación estimulante, así como las dosis diarias que se administraron desde la evaluación previa.

Utilizando umbrales preestablecidos para uso de medicación, se clasificó a los participantes como usuarios 'regulares', 'irregulares' o 'insignificantes'. Al llegar a la edad adulta, se valoró a los participantes con la escala de Connors para la evaluación del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en el adulto, a fin de determinar la persistencia de los síntomas.

Se contó con datos de seguimiento en la edad adulta para 92,4% del grupo con el trastorno, y para 93,4% del grupo de comparación sin trastorno por déficit de atención e hiperactividad que comenzó la fase de observación. La mayor parte de las evaluaciones del adulto fue del seguimiento a 16 años.

Durante el seguimiento hubo una disminución de cuatro tantos en el porcentaje general de pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad que se clasificaron como usuarios de una cantidad de medicación mayor que la mínima, 23,5% se clasificó como usuarios con un patrón insignificante, 61,9% como usuarios con un patrón irregular, y 7,4% como usuarios con un patrón regular.

Se calcularon las dosis de equivalente de d,l-metilfenidato acumuladas prospectivas promedio para los tres grupos, las cuales fueron de un orden de 2153 mg, 60,567 mg y 117,102 mg, respectivamente.

Los investigadores determinaron que hubo una diferencia significativa en las puntuaciones promedio para la gravedad de los síntomas entre el grupo general con trastorno por déficit de

atención e hiperactividad y el grupo de comparación, con una diferencia media de 0,514 ( $p < 0,0001$ ).

También se encontró una diferencia significativa entre las puntuaciones de gravedad promedio de los síntomas informados por los padres, y las autonotificadas (0,21;  $p < 0,0001$ ), lo que indica que hubo una discrepancia de fuente.

Sin embargo, el equipo de investigación no observó ninguna diferencia significativa en las puntuaciones de síntomas promedio entre los grupos con uso de medicación insignificante, irregular, y regular, con cifras de 0,063 ( $p = 0,2331$ ) para los grupos con uso regular/irregular frente a insignificante, y -0,011 ( $p = 0,9003$ ) para los grupos con uso regular frente a irregular, lo que indica que la utilización de medicación persistente no redujo la gravedad de los síntomas.

Por lo que respecta a la talla adulta, se determinó que los participantes del grupo general con trastorno por déficit de atención e hiperactividad tuvieron una talla más baja de manera estadísticamente significativa ( $1,29 \pm 0,55$  cm), que los del grupo de comparación ( $p < 0,01$ ).

Además, los individuos de los grupos con uso regular/irregular tuvieron una talla significativamente más baja que la del grupo con uso insignificante: una reducción de talla promedio de  $2,55 \pm 0,73$  cm ( $p < 0,0005$ ). Los del grupo con uso regular tuvieron en promedio una talla  $2,36 \pm 1,13$  cm más baja que la del grupo con uso irregular, una diferencia nuevamente significativa ( $p = 0,04$ ).

El Dr. Swanson expresó a *Medscape Noticias Médicas* que la evidencia de que menos de 10% de los participantes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad utilizó con regularidad medicación estimulante hasta la edad adulta, es "realmente extraordinaria", ya que se les trataba "en la era moderna en Estados Unidos, en la que el empleo de medicación se ha incrementado considerablemente".

La interrogante no es sobre la talla, sino sobre la eficacia, señaló el Dr. Swanson.

"¿Por qué las personas suspenden el tratamiento? ¿Ya no resulta eficaz? Esta es una hipótesis. ¿O es que los pacientes simplemente no quieren tomar un medicamento eficaz? Esta es una interrogante decisiva que también es generada por este seguimiento prospectivo a largo plazo".

El Dr. Swanson destacó el hecho de que, incluso cuando se continuó la medicación, "no se observó un beneficio evidente" en comparación con los niños que nunca la tomaron, o que suspendieron su uso.

"Es claro que el medicamento va a funcionar al siguiente día, y a la siguiente semana, y al siguiente año, y tal vez en los siguientes dos años, pero mi postura es que probablemente no se deba considerar como una medicación que tenga una ventaja a largo plazo, y tampoco se debería utilizar para obtener un beneficio a largo plazo, si es que ya no lo produce", expresó el Dr. Swanson.

El doctor hizo énfasis en otra cuestión: "¿Había algo especial en el grupo que continuó el tratamiento? En otras palabras, ¿no es

un efecto de la medicación, sino un efecto de los que se trataron con esta?"

El Dr. Swanson manifestó que un aspecto interesante observado en el grupo que continuó tratándose, consistió en que "tenía muchas ventajas", entre ellas, que su ingreso familiar era más alto y sus cocientes intelectuales eran un poco mayores de quienes no continuaron el tratamiento.

Por tanto, la interrogante es: "¿Por qué no están mejor? ¿Solo por sus ventajas? No se trata de un sesgo de selección de tratamiento, en el que se valoró a los niños más difíciles o a los más pobres o con más desventaja, lo cual hace que el tratamiento parezca ineficaz, pues en realidad estos son niños con muchas ventajas en relación con aquellos que padecen el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la muestra", señaló el Dr. Swanson.

Asimismo, el médico comentó: "Pienso que la singularidad de este estudio radica en que aporta información derivada de un seguimiento a largo plazo, con una muestra muy bien diagnosticada, así como con una buena retención de la muestra".

"Considero que simplemente confirma lo que algunos médicos se han preguntado, y que nadie había realizado un estudio lo suficientemente prolongado para dar respuesta a la interrogante decisiva en cuanto a si los efectos sobre la talla desaparecerían o permanecerían cuando los pacientes continuaran con la medicación", indicó el Dr. Swanson.

Aunque reconocieron que el estudio tiene una serie de limitaciones, los autores señalan que futuras guías "podrían abordar estrategias para reducir la dosis acumulada de equivalente de d,l-metilfenidato", combinando intervenciones conductuales y psicosociales con reducciones en las dosis diarias promedio. Estudios previos han demostrado que la eficacia del tratamiento se mantiene mediante tal enfoque.

"Los hallazgos del estudio de tratamiento multimodal del TDAH indican que estas estrategias, que parecen lograr beneficios relacionados con los síntomas a corto plazo en la infancia, pueden reducir los costos asociados con el tratamiento a largo plazo en la edad adulta", afirman los investigadores.

#### **Necesidad de investigar efectos metabólicos**

Al comentar sobre los hallazgos a *Medscape Noticias Médicas*, la Dra. Nicole Pratt, PhD, investigadora posdoctoral sénior, de la Escuela de Farmacia y Ciencias Médicas, en la Universidad de Australia del Sur, Australia, manifestó que los resultados "son rigurosos y parecen indicar una posible relación dosis-respuesta entre el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, y la talla".

Asimismo, la Dra. Pratt señaló que una de las limitaciones del estudio consiste en que el número de niños tratados con regularidad es pequeño. "Por otra parte, es una suerte que este grupo represente una pequeña proporción de niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, lo que significa que el impacto en la vida real probablemente se minimiza".

La Dra. Anna Moffat, PhD, directora de evaluación, en el *Veterans' MATES Program*, del Centro de Investigación de Calidad en el Uso de Medicinas y Farmacia, en la Universidad de

Australia del Sur, Australia, añadió que el estudio "es especialmente interesante debido a que demuestra una diferencia entre los pacientes que se tratan con regularidad y los que se tratan con 'descansos de tratamiento farmacológico'", los cuales pueden ser útiles por diversos motivos.

"Estamos comenzando a comprender los efectos a largo plazo del uso de medicamentos psicoactivos en los pacientes pediátricos, y todos los hallazgos rigurosos sobre los efectos a largo plazo deben evaluarse cuidadosamente tomando en cuenta las ventajas a corto plazo al momento de la administración", señaló la Dra. Moffat.

Por su parte, la Dra. Pratt puntualizó que, si bien los efectos sobre la talla demostrados en el estudio quizá no afecten la calidad de vida, el estudio indica que se deben investigar otros posibles efectos metabólicos de la medicación contra el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

"Hemos investigado la tolerabilidad cardiovascular de los medicamentos para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en pacientes pediátricos, y hemos encontrado un riesgo pequeño pero aumentado de manera estadísticamente significativa de arritmias. Debido al beneficio limitado, o parcial, de estos medicamentos, el estudio solo refuerza que las ventajas de estos medicamentos son superadas por su riesgo", puntualizó la Dra. Pratt.

La Dra. Moffat concluyó que se necesita más investigación "para comprender el mecanismo que acompaña a la reducción de la talla en los niños que consumen medicamentos estimulantes para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad", añadiendo: "Investigaciones previas han demostrado que es poco probable que las reducciones en la ingesta de alimentos como resultado de la medicación expliquen esto, sin embargo, la nutrición y los hábitos familiares en torno a los alimentos aún requieren más estudio".

"La magnitud de la reducción de la talla tal vez no sea clínicamente significativa, pero identificar el mecanismo latente es sumamente relevante, y es posible que se pueda abordar específicamente a través de alguna intervención", concluyó la Dra. Moffat.

*El estudio fue financiado por el National Institute of Mental Health, el National Institute on Drug Abuse, la Universidad de California-Berkeley, la Universidad Duke, la Universidad de California-Irvine, la Fundación para la Investigación de Higiene Mental (New York State Psychiatric Institute, Columbia University), el Centro Médico Judío-Long Island, la Universidad de Nueva York, la Universidad de Pittsburgh y la Universidad McGill. Los autores tienen una serie de declaraciones por relaciones con compañías farmacéuticas que se enumeran en el artículo original.*

**Monoferro. Se recomienda no iniciar nuevos tratamientos con monoferro® (hierro-isomaltósido) debido al riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad**  
AEMPS, 19 de julio de 2017

[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH\\_FV\\_08-2017-hierro\\_isomaltosido.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_08-2017-hierro_isomaltosido.htm)

- Recientemente el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido un número elevado de notificaciones de sospechas de reacciones graves de hipersensibilidad asociadas a la administración de hierro-isomaltosido (Monoferro®).
- Actualmente se están analizando pormenorizadamente todos los datos disponibles, y como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien ningún nuevo tratamiento con este producto.

Nota del Editor: puede obtener información completa en el enlace que aparece en el encabezado

### Montelukast. Relacionado con eventos adversos psiquiátricos en niños y adultos (*Tied to psychiatric adverse events in kids, adults*)

Veronica Hackethal

*Medscape*, 21 de septiembre de 2017

<http://www.medscape.com/viewarticle/886008>

Traducido por Salud y Fármacos

Según una revisión de los informes voluntarios de eventos adversos publicada en línea el 20 de septiembre en *Pharmacology Research & Perspectives*, el medicamento para el asma montelukast (Singulair, Merck) se ha asociado a un aumento de los informes de depresión y pesadillas en adultos y niños, así como de agresión en niños.

"Debido a la alta incidencia de síntomas neuropsiquiátricos tanto en niños como en adultos, especialmente pesadillas, después de usar montelukast, el médico debe hablar de la posibilidad de que surjan estos eventos adversos con los pacientes y padres", dijo en un comunicado de prensa el primer autor, Meindina Haarman, MSc, del University Medical Center Groningen, Países Bajos.

Haarman y sus colegas dicen que este es el primer estudio que analiza los informes de reacciones adversas al montelukast en niños y adultos.

El montelukast se usa como terapia de mantenimiento para el asma y la rinitis alérgica en adultos y niños. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen infecciones de la vía aérea superior, fiebre, erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarrea y enzimas hepáticas elevadas.

También se han reportado casos de trastornos del sueño y síntomas psiquiátricos. En 2009, la FDA ordenó que la etiqueta de montelukast y otras drogas en esta clase enumerara los síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo la depresión y la tendencia suicida, como posibles reacciones adversas.

El montelukast también se ha asociado a la angitis granulomatosa alérgica, también llamada síndrome de Churg-Strauss, una afección autoinmune rara que causa la inflamación de vasos sanguíneos pequeños y medianos en personas con alergias de las vías respiratorias. El problema puede afectar

varios órganos, especialmente los pulmones y el tracto digestivo, y en algunos casos puede ser mortal.

Para caracterizar mejor el perfil de seguridad de montelukast cuando se utiliza de forma habitual, los investigadores realizaron un estudio retrospectivo de todas las reacciones adversas en niños y adultos que se habían informado hasta el 2016 al Centro de Farmacovigilancia de los Países Bajos y a la base mundial de datos VigiBase® de la Organización Mundial de la Salud (VigiBase®).

En general, en la base de datos holandesa se identificaron 331 reacciones adversas relacionadas con montelukast y 17.723 en la base de datos de la OMS. Ligeramente menos de un tercio de los informes en cada base de datos involucraron a pacientes menores de 19 años (32.3% y 32.4%, respectivamente).

En el análisis, los investigadores utilizaron el odds ratio de informe (Reporting ODDs Ratio), que estima si un evento adverso para un determinado fármaco se informa en forma desproporcionada en comparación con el resto de los medicamentos. Hay que especificar que ROR no puede decir nada acerca de la causalidad.

La depresión fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en la base de datos mundial de la OMS (ROR, 6.93, intervalo de confianza [IC] del 95%, 6.5 - 7.4). Solo entre los niños, la RAM más común fue la agresión (ROR, 29.77, IC 95%, 27.5 - 32.2).

En la base de datos holandesa, el dolor de cabeza fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en adultos (ROR, 2.26, IC 95%, 1.61 - 3.19) y niños (ROR, 3.18, IC 95%, 2.66 - 3.70).

Entre las otras reacciones adversas notificadas con frecuencia en las bases de datos holandesa y de la OMS figuraban las pesadillas, tanto en niños como en adultos. En la base de datos de la OMS, también fue frecuente que se informara sobre casos de ideación suicida.

Ocho pacientes informaron angitis granulomatosa alérgica a la base de datos holandesa, mientras que la base de datos de la OMS recibió 563 informes sobre este problema. Todos los pacientes sobrevivieron.

Los autores notaron que la relación entre montelukast y angitis granulomatosa alérgica no está clara. Algunos estudios han sugerido que no hay conexión, mientras que otros han apuntado una relación causal. Los autores indican que se necesita más investigación para aclarar esta relación.

"Sin embargo, se ha informado que en algunos pacientes los síntomas de la angitis granulomatosa alérgica desaparecieron después de retirar el montelukast. Esto puede verse como un argumento a favor de una relación causal", escriben los autores.

Hasta que haya más datos disponibles, "se debe monitorear a los pacientes tratados con montelukast para detectar signos y síntomas de angitis granulomatosa alérgica", aconsejan.

También señalan que la relación entre montelukast y la depresión sigue sin estar clara. El asma se ha relacionado con mayor

frecuencia de depresión y menor calidad de vida, por lo que los informes de depresión pueden reflejar síntomas de la enfermedad subyacente y no una reacción adversa al medicamento.

"Se necesita más investigación para aclarar el mecanismo por el que hay una mayor incidencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes que usan montelukast en comparación con otros medicamentos", concluyen.

Los autores mencionan varias limitaciones del estudio. Ambas bases de datos se basaron en informes voluntarios de los síntomas, lo que podría haber llevado a un subregistro. Además, el estudio no puede demostrar que montelukast cause estas reacciones adversas.

#### Fuente original

Haarman et al. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. PRP 2017; 5(5) 10.1002/prp2.341

#### Rivaroxabán: agranulocitosis y síndrome de Stevens-Johnson

Revue Prescrire, 37 (401): 187

Traducido por Salud y Fármacos

En enero de 2017, la Agencia del Medicamento de Suiza, Swissmedic, anunció que había recibido informes de agranulocitosis y del síndrome de Stevens-Johnson relacionados con el anticoagulante rivaroxabán, un inhibidor oral del factor Xa [1,2].

En diciembre de 2016, las bases de datos de farmacovigilancia de la Agencia Europea del Medicamento contenían 24 informes de agranulocitosis atribuidos a rivaroxabán, incluyendo 4 fallecimientos, y 34 informes del síndrome de Stevens-Johnson [3]. También incluían 11 informes de agranulocitosis y 10 del síndrome de Stevens-Johnson relacionados con apixabán [3].

A comienzos de 2017, estos efectos adversos no se mencionan en la ficha técnica europea para Xarelto<sup>o</sup>, aunque se mencionan en el documento estadounidense equivalente [2,4].

**En la práctica.** Conocer estos efectos adversos posibilita la consideración del rol del fármaco si un paciente desarrolla trastornos sugestivos de agranulocitosis o del síndrome Stevens-Johnson durante la terapia con rivaroxabán. La retirada precoz del fármaco mejora el pronóstico de estos trastornos graves.

#### Referencias

1. Swissmedic "DHPC - Xarelto (Rivaroxaban). Risque de syndrome de Stevens-Johnson et d'agranulocytose" 18 de enero de 2017 + Bayer "Information de sécurité importante au sujet de Xarelto (rivaroxaban): mention dans l'information professionnelle du syndrome de Stevens-Johnson et de l'agranulocytose comme effets indésirables" Enero 2017: 2 páginas.
2. European Commission "SPC-Xarelto" 7 de julio de 2016: 161 páginas.
3. EMA "Suspected adverse drug reaction reports for substances. Rivaroxaban and Apixaban" diciembre 2016. [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu) acceso 24 de enero de 2017.
4. FDA "Full Prescribing Information-Xarelto" 25 de agosto de 2016: 49 páginas.

#### Estudio advierte a los pacientes sobre las interacciones entre medicamentos y hierbas medicinales (Research warns patients of drug-drug and herb-drug interactions)

Christina Mattina

AJMC, 21 de junio de 2017

<http://www.ajmc.com/newsroom/patients-warned-of-interactions-between-cancer-therapies-and-other-drugs-or-herbs>

Traducido por Salud y Fármacos

Los pacientes que se someten a terapia contra el cáncer deben ser conscientes de los riesgos de interacción entre la terapia y otros medicamentos o suplementos de hierbas que deseen consumir, advierte un nuevo estudio.

Estudios previos han examinado la incidencia de interacciones medicamentosas (IDD en inglés) en pacientes con cáncer y han documentado tasas de entre el 27% y el 58%, pero hay poca información sobre las interacciones potenciales entre las terapias contra el cáncer y los medicamentos de venta libre o suplementos herbales. El estudio publicado en el Journal of Oncology Practice es el primer estudio prospectivo que investiga los eventos adversos que pueden ocurrir en pacientes con cáncer cuando estas terapias y suplementos modifican la eficacia o la toxicidad de otros.

El estudio se realizó en un hospital en Costa Rica, ya que los investigadores observaron que los pacientes hispanos son especialmente propensos a consumir suplementos herbales cuando reciben terapias antineoplásicas. A través de un cuestionario administrado al comienzo de un nuevo tratamiento contra el cáncer, los 149 participantes informaron sobre todos los suplementos, medicamentos de venta libre y otros medicamentos que estaban consumiendo.

Cuando los investigadores identificaban sustancias que podían causar una IDD con la terapia contra el cáncer, señalaron el posible mecanismo de interacción y su posible gravedad. Luego se comunicaron con el oncólogo tratante para alertarlo de la posible interacción potencial y sugerir una intervención de acuerdo con las pautas de IDD.

En general, los participantes utilizaron concomitantemente una mediana de tres medicamentos durante su terapia contra el cáncer, la clase más frecuente fueron los medicamentos para reducir la presión arterial. Los investigadores identificaron 36 IDD potenciales en 26 pacientes, o 17,4% de la muestra. Estas IDD tenían más probabilidades de utilizar un mecanismo de interacción farmacocinético en lugar de farmacodinámico. Para cuando se contactó a los oncólogos tratantes, cuatro pacientes habían experimentado posibles reacciones adversas como resultado de IDD.

La única característica del paciente asociada al riesgo de IDD fue el uso concomitante de al menos dos fármacos, que después del ajuste multivariable se relacionó con un riesgo 2,5 veces mayor de sufrir una IDD clínicamente significativa.

Hubo una tasa mucho más alta de uso de suplementos herbarios, ya que 84 (56,4%) pacientes dijeron haberlos utilizado. Los investigadores identificaron 122 posibles interacciones entre hierbas y medicamentos (IDH) en 75 pacientes; la mayoría (61,4%) de estas posibles interacciones fueron calificadas como

moderadas. No se informaron eventos adversos por IDH, pero se recomendó a los pacientes que dejaran de tomar el suplemento.

La observación de que el 89,2% de los pacientes que tomaron suplementos herbarios estaban en riesgo de IDH clínicamente relevantes fue más alta que las estimaciones de estudios anteriores, y según los investigadores podría atribuirse a "que el acceso a suplementos herbales es dispar en nuestra región, hay disparidades culturales entre nuestra población y la de estudios anteriores, o a los diferentes métodos de detección de interacción".

Citando encuestas anteriores que encontraron que solo el 41% de

los oncólogos discutieron el uso de suplementos de hierbas con los pacientes, los autores del estudio dijeron que había que aumentar la conciencia sobre los riesgos de IDD y IDH.

"Un programa de vigilancia de medicamentos en pacientes con cáncer dirigido por farmacéuticos clínicos podría evitar que una proporción relativamente alta de pacientes experimente consecuencias clínicas potencialmente adversas por IDD y IDH", concluyeron los investigadores. "Se necesitan estudios adicionales para identificar mejor las interacciones medicamentosas reales y su impacto financiero en los servicios de salud".

## Precauciones

### **La FDA recomienda separar las dosis de sulfonato de poliestireno sódico (Kayexalate) para reducir los niveles de potasio, de las de todo otro medicamento oral**

FDA, Aviso de Seguridad, 6 de septiembre de 2017

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm575336.htm>

La FDA está recomendando que los pacientes eviten tomar el fármaco sulfonato de poliestireno sódico (Kayexalate), usado para reducir los niveles de potasio, junto con otros medicamentos administrados por vía oral. En un estudio se determinó que el sulfonato de poliestireno sódico se enlaza con muchos medicamentos orales de prescripción médica comunes, reduciendo la absorción y, por consiguiente, la eficacia de dichos medicamentos. Para reducir esta posibilidad, recomendamos dejar por lo menos 3 horas de separación entre las dosis de este fármaco y las de otros medicamentos de administración oral. Estamos actualizando la etiqueta de información farmacológica del sulfonato de poliestireno sódico para que incluya información sobre esta separación en la dosificación.

El sulfonato de poliestireno sódico se usa para tratar la hiperpotasemia, una afección grave en la que la cantidad de potasio en la sangre es demasiado alta. Actúa enlazándose con el potasio en el intestino, de modo que el cuerpo pueda eliminarlo. El potasio es un mineral que ayuda al buen funcionamiento del organismo. El exceso de potasio en la sangre puede causar problemas con el ritmo cardíaco, lo cual, en casos excepcionales, puede resultar mortal. El sulfonato de poliestireno sódico está disponible con el nombre comercial de Kayexalate, así como en marcas genéricas y también como medicamento genérico sin marca.

Los pacientes deben tomar los medicamentos de administración oral, ya sean de venta con o sin receta (OTC, como también se les conoce a estos últimos en inglés), por lo menos 3 horas antes o después de tomar sulfonato de poliestireno sódico. Los pacientes no deben dejar de tomar sus medicamentos para reducir los niveles de potasio sin primero consultarlo con su profesional de la salud. Si tiene alguna inquietud o pregunta, incluyendo acerca de cómo tomar el sulfonato de poliestireno sódico con otros medicamentos, consúltela con un farmacéutico u otro profesional de la salud.

Al prescribir el sulfonato de poliestireno sódico, los profesionales de la salud deben aconsejar a los pacientes para que dejen por lo menos 3 horas de separación entre las dosis de este fármaco y las de otros medicamentos de administración oral. Ese lapso debe aumentarse a 6 horas para los pacientes con gastroparesia u otros padecimientos que ocasionen un retraso en el vaciado de los alimentos del estómago al intestino delgado.

Se realizó un estudio de laboratorio, llamado estudio in vitro, a fin de evaluar el potencial de enlace de seis medicamentos orales que suelen tomarse junto con sulfonato de poliestireno sódico. Estos medicamentos fueron los fármacos para la presión arterial amlodipina y metoprolol, el antibiótico amoxicilina, el diurético furosemida, el anticonvulsivo fenitoína y el anticoagulante warfarina. En el estudio se determinó que hubo enlaces significativos del sulfonato de poliestireno sódico con todos estos medicamentos.

Con sustento en nuestros resultados, hemos concluido que también sería probable que el sulfonato de poliestireno sódico se enlace con muchos otros medicamentos orales, y dejar 3 horas (6 horas si el paciente padece gastroparesia) de separación entre sus dosis y las de otros fármacos administrados por vía oral reduciría el riesgo de enlace. El intervalo recomendado para el espaciado se basa en el tiempo esperado que les tomaría al sulfonato de poliestireno sódico o a los otros medicamentos pasar por el estómago. En consecuencia, hemos determinado que ya no es necesario hacer estudios adicionales sobre la interacción medicamentosa, y eximiremos al fabricante del Kayexalate, Concordia Pharmaceuticals, Inc., del requisito de realizar más estudios. También estamos añadiendo la nueva información sobre el tiempo de separación entre la administración de medicamentos orales y la de productos a base de sulfonato de poliestireno sódico a la etiqueta de información farmacológica de estos últimos.

Instamos a los pacientes y a los profesionales de la salud a que informen al programa MedWatch de la FDA sobre los efectos secundarios que involucren al sulfonato de poliestireno sódico, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice "Comuníquese con la FDA".

## Otros Temas de Farmacovigilancia

### Fármacos con efectos adversos mortales: demasiado tiempo en el mercado (*Drugs with fatal adverse events: left in the market too long*)

*Prescrire International*, 2017; 26(184): 195

Traducido por Salud y Fármacos

- De los 81 fármacos introducidos en el mercado después de 1950 y que posteriormente fueron retirados del mercado (por las agencias reguladoras o las compañías farmacéuticas) debido a efectos adversos mortales, el 38% se retiró en el año posterior al primer fallecimiento atribuido al fármaco, el 15% en el plazo de dos años, y el 47% después de más de dos años.
- El intervalo de tiempo entre la salida al mercado y la detección de un efecto adverso mortal ha descendido progresivamente durante los últimos 60 años, pero el intervalo entre la detección de un efecto adverso mortal y la retirada del mercado del fármaco responsable se ha mantenido estable.

Fármacos que son más peligrosos que útiles permanecen en el mercado durante demasiado tiempo. Esta situación ¿ha mejorado en las últimas décadas?

**Casi un centenar de fármacos retirados por efectos adversos mortales en 60 años.** Un equipo de investigación británico estudió los fármacos retirados del mercado (por las agencias reguladoras o las compañías farmacéuticas) en al menos un país, entre 1953 y 2013, por acarrear efectos adversos mortales [1].

El equipo identificó 95 fármacos, 28 se utilizaban en el campo de la neurología o de la psiquiatría, y 21 como analgésicos o anti-inflamatorios. Las causas más frecuentes de fallecimiento fueron trastornos hepáticos (25 fármacos), trastornos cardiovasculares (18 fármacos) y trastornos respiratorios (10 fármacos). Doce fármacos se retiraron del mercado tras la muerte de pacientes por sobredosis [1].

**Diferencias entre países.** El 40% de los 95 fármacos se retiraron del mercado en más de un país, y sólo el 27% se retiró en todos los países en los que se comercializaba. En el momento del estudio, 16 de estos fármacos seguían comercializándose en algunos países [1].

La retirada del fármaco en el plazo de un año tras el primer informe de efecto adverso mortal fue menos frecuente en África y Asia que en otros continentes [1].

**Procesos de retirada tan prolongados como siempre.** El intervalo medio entre la salida del producto al mercado y demostrarse que puede desencadenar un efecto adverso mortal ha descendido progresivamente durante los últimos 60 años, desde más de 30 años en 1960 a menos de 10 años a comienzos del año 2000. Esta mejora está probablemente relacionada con la existencia de mejores sistemas de farmacovigilancia y la detección más rápida de efectos adversos. Pero el intervalo entre la demostración de un efecto adverso mortal y la retirada del mercado no ha descendido con el tiempo [1].

El intervalo medio entre el primer fallecimiento atribuido al fármaco y su retirada del mercado fue de 4 años cuando la

administración del fármaco a dosis terapéuticas normales podía desencadenar la muerte, y de 13 años en caso de fallecimientos por sobredosis [1].

De los 81 fármacos introducidos en el mercado en 1950 y retirados con posterioridad debido a efectos adversos mortales, 31 (38%) se retiraron en el plazo de un año tras el primer fallecimiento atribuido al fármaco, 12 (15%) en el plazo de dos años, y 38 (47%) después de más de dos años [1].

**En resumen.** Este estudio muestra que desde la década de los 50, las retiradas del mercado debido a efectos adversos mortales se han ido agilizando, pero principalmente por la detección más rápida de los efectos adversos: el tiempo de reacción de las autoridades sanitarias, no ha mejorado.

### Referencia

1. Onakpoya IJ et al. "Delays in the post-marketing withdrawal of drugs to which deaths have been attributed: a systematic investigation and analysis" *BMC Medicine* 2015; 13 (26): 11 páginas.

### Lanzamiento de NOTI-FACEDRA, portal centroamericano para notificar sospechas de reacciones adversas a medicamento de uso humano

AEMPS, 30 de junio de 2017

[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2017/NI-AEMPS\\_06-2017-lanzamiento\\_NOTI-FACEDRA.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2017/NI-AEMPS_06-2017-lanzamiento_NOTI-FACEDRA.htm)

Los pasados días 22 y 23 de junio, la directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga, presentó en San José de Costa Rica el portal centroamericano Noti-FACEDRA, portal regional de notificación en línea de reacciones adversas a medicamentos de uso humano (disponible en [www.notificacentroamerica.net](http://www.notificacentroamerica.net)), en presencia del Secretario Ejecutivo del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana (SE-COMISCA), Julio César Valdés Díaz, y de los ministros de salud de Centroamérica y República Dominicana.

El portal regional Noti-FACEDRA se enmarca en la ejecución del proyecto de transferencia del español Sistema FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas a Medicamentos) a su equivalente para Centroamérica Sistema FACEDRA (Farmacovigilancia Centroamérica, Datos de Reacciones Adversas a Medicamentos). El proyecto surge como parte de los esfuerzos para la consolidación del Programa de Farmacovigilancia de Centroamérica y República Dominicana, y fortalecimiento de los sistemas nacionales de farmacovigilancia y la armonización metodológica, a través del trabajo en red con los Centros Nacionales de Farmacovigilancia, en el marco de la Estrategia de Medicamentos para Centroamérica y República Dominicana 2015-2017.

El día 22 de junio se realizó la presentación del portal Noti-FACEDRA en la XLVI Reunión Ordinaria del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana y al día siguiente, el 23 de junio, el portal se presentó a profesionales de la salud en sendos actos ante médicos y farmacéuticos.

La plataforma FACEDRA está disponible desde el 26 de junio en la dirección de Internet [www.notificacentroamerica.net](http://www.notificacentroamerica.net) para notificar sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Los objetivos son:

- Potenciar el desarrollo de capacidades técnicas regionales que permitan el análisis colaborativo de problemas de seguridad con medicamentos.
- La generación de alertas regionales permitiendo el aporte de la región al proceso de evaluación de la seguridad de los medicamentos a nivel mundial.
- El desarrollo de un mecanismo de intercambio de información entre todos los países de la región SICA (Sistema de la Integración Centroamericana) y el Programa para la Vigilancia Internacional de Medicamentos de la OMS.

La transferencia del sistema FACEDRA es posible gracias al Memorando de Colaboración entre SE-COMISCA y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), firmado en 2014.

**Los médicos a menudo no informan sobre los efectos secundarios de los medicamentos, y es un problema** (*Doctors often don't tell you about drug side effects, and that's a problema*)

Janice Neumann

Washington Post, 29 de julio de 2017

[https://www.washingtonpost.com/national/health-science/doctors-often-dont-tell-you-about-drug-side-effects-and-thats-a-problem/2017/07/28/830fbaf6-715c-11e7-8839-ec48ec4cae25\\_story.html?utm\\_term=.4b251d5fbb36](https://www.washingtonpost.com/national/health-science/doctors-often-dont-tell-you-about-drug-side-effects-and-thats-a-problem/2017/07/28/830fbaf6-715c-11e7-8839-ec48ec4cae25_story.html?utm_term=.4b251d5fbb36)

Traducido por Salud y Fármacos

Hace varios meses tuve dolor de estómago después de tomar un medicamento de venta libre para tratar síntomas parecidos a los del reflujo estomacal ácido.

Cuando le conté mi problema al médico, me dijo que el medicamento que ella había recetado no debería haber causado mi dolor de estómago.

Pero la FDA incluye el dolor de estómago y el malestar estomacal como uno de los posibles efectos secundarios del medicamento. El episodio me recordó que los médicos rara vez me hablan de los efectos secundarios cuando me recomiendan un medicamento.

Otras personas sienten lo mismo, he descubierto, y se lamentan de sus efectos secundarios a los medicamentos y buscan respuestas y apoyo moral en los foros de mensajes de Internet.

Entonces comencé a preguntarme: ¿Cuánto saben los médicos sobre los medicamentos? ¿Qué pueden hacer los pacientes para educarse y protegerse?

Para Liz Awbrey de Oklahoma, encontrar respuestas significaba encontrar un nuevo médico.

Awbrey tenía más de 50 años cuando un médico le sugirió que probara un sedante para dormir mejor y aliviar su síndrome de fatiga crónica.

Perdió 20 libras y comenzó a caerse durante la clase de gimnasia. Su médico dijo que si la pérdida de peso se estabilizaba no tenía que preocuparse, y así ocurrió.

Cuando le dijo a su médico que quería dejar el medicamento, porque no la estaba ayudando, no le advirtió sobre el síndrome de abstinencia. Cuando experimentó insomnio, depresión y ansiedad, el médico le sugirió un antidepresivo, que ella rechazó.

"Yo pensaba, 'estaba bien antes de comenzar, así que tiene que ser el medicamento'", dijo Awbrey.

Awbrey, ahora de 60 años, recurrió a una organización que ayuda a las personas a dejar de usar drogas adictivas a base de ir reduciendo o neutralizando esos productos, utilizando nutracéuticos (productos alimenticios medicinales) y otros mecanismos de apoyo. La organización sugirió suplementos y le aconsejó que consultara a su médico.

También encontró un nuevo médico que habla sobre los efectos secundarios y, a menudo, sugiere alternativas a los medicamentos a base de vitaminas y suplementos. Ahora ha vuelto a ser la misma.

"El médico que me dio eso, no es un mal médico", dijo Awbrey del médico que le recetó el sedante. "Es un buen hombre", dijo, pero agregó que las compañías farmacéuticas pueden no advertir suficientemente a los médicos sobre los efectos secundarios.

Los médicos aprenden sobre los medicamentos en la facultad de medicina y más tarde durante los programas de educación continuada. Pero esos programas a menudo son financiados por compañías farmacéuticas, según J. Douglas Bremner, profesor de psiquiatría y radiología en la Facultad de Medicina de la Universidad Emory en Atlanta.

Bremner dijo que las compañías farmacéuticas influyen sobre los estudiantes de medicina a través de quienes los forman.

"No están realmente entrenados para ser científicos, están entrenados para ser aprendices", dijo Bremner. "Eso lo saben las compañías farmacéuticas... Si pueden conseguir que la persona que los entrena cambie lo que están recetando, pueden lograr que los estudiantes lo hagan".

Cuando Bremner enseñó en sesiones de educación continuada, las compañías farmacéuticas que le pagaron proporcionaron las diapositivas. Como las diapositivas parecían favorecer a los medicamentos de esas compañías, él comenzó a usar las suyas propias.

"Después de hacerlo varias veces, dejaron de invitarme a hacer presentaciones", dijo Bremner.

Adriane Fugh-Berman, profesora en el Departamento de Farmacología y Fisiología del Centro Médico de la Universidad de Georgetown, dijo que los médicos a menudo "prescriben irracionalmente", priorizando medicamentos de marca en lugar

de genéricos, los medicamentos nuevos en lugar de los antiguos, y sugiriendo medicamentos para enfermedades inventadas o exageradas por las compañías farmacéuticas.

"La situación no es la deseable porque las personas que prescriben saben muy poco sobre los medicamentos que prescriben", dijo Fugh-Berman, que dirige PharmedOut en Georgetown University, que investiga el marketing de los medicamentos y educa a los profesionales de la salud sobre su influencia.

Pero Andrew Powaleny, director de asuntos públicos de PhRMA, dijo que el "Código sobre Interacciones con Profesionales de Atención Médica" dice que es necesario evitar conflictos de interés para proporcionar la información más reciente sobre los medicamentos recetados. La información sobre los efectos secundarios, dijo Powaleny, debería incluirse en la educación continuada.

Fugh-Berman dijo que los pacientes tienen que convertirse en sus propios expertos, investigando medicamentos las páginas web que estén "fuera del control de la industria [farmacéutica], como la base de datos del gobierno MedlinePlus". [Comentario de Salud y Fármacos: recomendamos las publicaciones de los grupos independientes de farmacovigilancia tales como Revue Prescrire (Francia), Worst Pills, Best Pills (EE UU), Therapeutic Letter (Canadá), Medical Letter (EE UU), Australian Prescrire, Drugs and Therapeutics Bulletin (Reino Unido) de las que intentamos traducir lo que nos permite nuestros limitados recursos].

Los médicos también tienen la responsabilidad de escuchar a sus pacientes cuando les hablan de sus efectos secundarios, dijo.

"Les digo a los estudiantes de medicina: si un paciente desarrolla un síntoma después de haber tomado su medicamento, siempre es culpa del medicamento hasta que se demuestre lo contrario", dijo Fugh-Berman.

Amy Thompson, farmacéutica clínica y profesora asociada de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Michigan, dijo que los médicos tienen mucho conocimiento sobre medicamentos, pero hay tantos disponibles que no conocen los posibles efectos secundarios de todos ellos.

"Pero tienen la forma de analizarlos", dijo, refiriéndose a las bases de datos en línea, la educación continuada y los farmacéuticos.

"Creo que es importante que el paciente comprenda en qué consiste su medicamento, para qué lo está tomando, qué es lo que debería esperar", dijo Thompson. "Si el medicamento tiene algún tipo de efecto secundario grave, me gustaría que lo tuvieran en cuenta".

Marlene Beggelman, fundadora y directora ejecutiva de Enhanced Medical Decisions, una compañía de tecnología de información de salud en Cambridge, Massachusetts, dijo que la FDA podría estar subestimando los efectos secundarios porque los médicos a menudo no le informan. Aunque la FDA recopila informes a través de su sistema de notificación de eventos adversos, el informe es voluntario y las reacciones adversas se

consideran subinformadas. Beggelman describió su propia experiencia con los efectos secundarios en una publicación de blog en KevinMD.com.

Beggelman, una especialista en medicina interna, dijo que los médicos tienen buenas intenciones incluso cuando la atención que brindan tiene consecuencias negativas. Y añadió: "Creo que es muy humano negarse a aceptar que lo que estás haciendo para tratar de ayudar a la gente está causando problemas".

Awbrey, la mujer que tomó el sedante dijo que los médicos necesitan hacerlo mejor. "Siento que sufrí mucho y todo lo que hice fue tomar algo que un médico me dijo que me ayudaría", dijo. "Arruinó mi vida".

**Las revisiones rápidas de medicamentos de la FDA generan más cambios de información sobre seguridad en la etiqueta/ficha técnica** (*Speedy FDA drug reviews also yield more safety changes to labeling*)

Ed Silverman

Statnews, 14 de septiembre de 2017

[https://www.statnews.com/pharmalot/2017/09/14/fda-drug-reviews-safety-changes/?s\\_campaign=stat.rss](https://www.statnews.com/pharmalot/2017/09/14/fda-drug-reviews-safety-changes/?s_campaign=stat.rss)

Traducido por Salud y Fármacos

Mientras crece la demanda por acelerar la aprobación de medicamentos, un nuevo estudio sugiere que hay que vigilar la aparición de un efecto secundario preocupante: las medicinas que fueron aprobadas a través de procedimientos regulatorios acelerados experimentaron un 38% más de cambios a las advertencias de seguridad que aparecen en sus etiquetas que el resto de productos.

El análisis también encontró que la tasa de cambios en dos de los tipos de advertencias más graves fue de un 48%. Esas advertencias son los denominados recuadros negros, que están diseñados para llamar la atención sobre riesgos graves o que amenazan la vida, y las contraindicaciones, que indican que el riesgo supera el beneficio.

Según los investigadores de Harvard Medical School que realizaron el estudio publicado en BMJ, los hallazgos sugieren que los medicamentos aprobados a través de las vías aceleradas (aprobación acelerada, revisión prioritaria y vía rápida o fast track) tienen que someterse a un monitoreo más estricto. Los autores también dicen que no se debe abusar de estas vías, y señalaron que se anticipa que la nueva ley llamada la Ley de curas del siglo 21 (21st Century Cures Act), que fue respaldada por la industria farmacéutica y muchos grupos de defensa de los pacientes, acelere dichas aprobaciones.

"Hoy en día, unas tres cuartas partes de los nuevos medicamentos se aprueban a través de uno o más canales rápidos de desarrollo y revisión", dijo el Dr. Aaron Kesselheim, autor principal, profesor de Harvard Medical School y también director del programa Regulación, Terapéutica y Derecho en Brigham and Women's Hospital.

"Es importante tratar de acelerar ciertos tratamientos, especialmente los que son prometedores y pueden satisfacer necesidades médicas no cubiertas, especialmente si ponen la vida

en peligro". Pero debemos reconocer las ventajas y desventajas y asegurarnos de que se comunican claramente a los pacientes y a los médicos, y hay que reconocer que acarrear riesgos.

De hecho, los resultados sugieren la necesidad de permanecer vigilantes en los temas de seguridad, un tema que pesó sobre la FDA durante más de una década a raíz de varios escándalos por no haber revelado los efectos secundarios. Episodios sensacionales, como el analgésico Vioxx, llevaron a la agencia a poner mayor énfasis en minimizar los riesgos, aunque los partidarios de 21st Century Cures se quejaron de que el péndulo había oscilado demasiado.

Pero las vías aceleradas ya habían ganado impulso. Por lo tanto, los investigadores analizaron 15 años de datos de la FDA hasta 2016 e identificaron 382 medicamentos, de los cuales 135, o el 35%, se aprobaron a través de dicha vía y 96, o el 71%, se aprobaron a través de los procedimientos habituales. Luego formaron parejas de medicamentos de la misma clase terapéutica que se aprobaron con menos de tres años de diferencia.

Los medicamentos apareados se asociaron con un total de 1,710 cambios de etiqueta relacionados con temas de seguridad durante el período de estudio. Los medicamentos aprobados usando una vía acelerada tuvieron una tasa anual de 0,94 cambios por medicamento, en comparación con 0,68 cambios por año para los medicamentos aprobados mediante el proceso habitual de la FDA. Esto se traduce en una tasa 38% superior de cambios en las advertencias de las etiquetas.

Por supuesto, hay un debate sobre si los medicamentos aprobados usando estas vías más rápidas acarrear niveles más altos de riesgo que se desconocen en el momento de su aprobación. Pero los investigadores argumentan que otros estudios que intentaron investigar el problema, analizando los retiros o las reacciones adversas informadas a la FDA, fueron insuficientes.

"Al considerar el número total, el tipo y la tasa de cambios en la etiqueta, pudimos evaluar hasta qué punto se conoce la seguridad general de un medicamento cuando se aprueba", escribieron.

Aun así, el estudio tenía algunas limitaciones: algunos medicamentos aprobados a través de la vía expedita se excluyeron, lo que redujo la capacidad de analizar algunas medidas secundarias de impacto. Y los investigadores también reconocieron que la tasa de cambios en el etiquetado no permite evaluar automáticamente la relevancia clínica de los cambios.

No obstante, los investigadores instaron a la precaución.

"La reciente Ley 21st Century Cures creó vías adicionales destinadas a agilizar el desarrollo de medicamentos, incluyendo la designación de ciertas herramientas de desarrollo de medicamentos y el uso de datos del "mundo real" para respaldar la aprobación de ciertas indicaciones. Cuando se combinaron con la designación de terapia verdaderamente innovadora, los cambios sugieren que la cantidad de medicamentos ampliamente disponibles para los pacientes que se habrán beneficiado de las vías aceleradas seguirá aumentando".

**Los remedios homeopáticos dañan a cientos de bebés, dicen las familias y la FDA ha investigado durante años** (*Homeopathic remedies harmed hundreds of babies, families say, as FDA investigated for years*) [Ver en Boletín Fármacos Agencias Reguladoras y Política 20 \(4\) bajo Agencias Reguladoras en EE UU](#)

Sheila Kaplan

Statnews, 21 de febrero de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

**El sistema de la FDA para informar los efectos secundarios tiene su propio efecto secundario: datos incompletos** (*FDA system for reporting side effects has its own side effect: incomplete data*) [Ver en Boletín Fármacos Agencias Reguladoras y Política 20 \(4\) bajo Agencias Reguladoras en EE UU](#)

Ed Silverman

Statnews, 13 de julio de 2017

<https://www.statnews.com/pharmalot/2017/07/13/fda-system-side-effect-incomplete-data/>

Traducido por Salud y Fármacos

## Prescripción

**Para algunos medicamentos oncológicos aprobados en Europa no hay suficiente evidencia de que larguen la de supervivencia, según el estudio** (*Some cancer drugs approved in Europe might not have sufficient evidence of survival benefits, says study*)

*Cancer Research UK*, 5 de octubre de 2017 [Ver en Boletín Fármacos: Ética y Ensayos Clínicos, bajo Valor Científico](#)  
<http://www.cancerresearchuk.org/about-us/cancer-news/news-report/2017-10-05-some-cancer-drugs-approved-in-europe-might-not-have-sufficient-evidence-of-survival-benefits-says>

**Cuando los medicamentos antiguos son mejores** (*When older drugs are better drugs*)

Kunmi Sobowale

*Scientific American*, 20 de julio de 2017

<https://blogs.scientificamerican.com/observations/when-older-drugs-are-better-drugs/>

Traducido por Salud y Fármacos

Las empresas farmacéuticas quieren que los médicos usen los medicamentos más nuevos, pero esa no siempre es la mejor opción.

El mundo de Bill era peligroso. Él creía que la gente podía controlar su mente usando dispositivos similares a un control remoto de TV. No estaba seguro de quién era su amigo y quién era su enemigo. Lo encontré acurrucado en una cama de hospital, temeroso de salir de su habitación. Como esquizofrénico joven, había tomado previamente un medicamento antipsicótico llamado haloperidol, pero había dejado de ser efectivo. Podríamos haber recetado medicamentos más nuevos, pero queríamos evitar el aumento de peso que a menudo se asocia con

estos medicamentos. Un médico más mayor y experimentado de nuestro equipo sugirió que probáramos con molindona.

"¿Molindona? ¿Es un medicamento nuevo?", pregunté.

"No, bastante viejo", dijo.

Una semana después de comenzar con la molindona, Bill pasó de ser aislado y paranoico a agradable y cooperativo, y poco después se fue a su casa.

Me maravillé de esta milagrosa transformación. Como muchos médicos jóvenes, tiendo a recetar medicamentos con los que estoy familiarizado. En el caso de pacientes psicóticos, me sentía más cómodo con los llamados antipsicóticos de segunda generación. En la facultad de medicina nos explicaron los temidos efectos secundarios de los antipsicóticos de primera generación, como la molindona. Lo más preocupante fue la discinesia tardía, una reacción potencialmente irreversible caracterizada por movimientos involuntarios como chasquear los labios y fruncir. En la práctica clínica, rara vez veo que se utilicen estos medicamentos más antiguos, aparte de para sedarlos cuando están agitados, por lo que solía prescribir antipsicóticos de segunda generación.

Además de tener menos efectos secundarios, los psiquiatras tenían la esperanza de que los antipsicóticos de segunda generación fueran más efectivos contra los síntomas psicóticos que los más antiguos. Me enseñaron que los medicamentos más nuevos eran más efectivos para los síntomas psicóticos específicos, como la falta de motivación y la disminución de la sociabilidad. Cuando empecé la residencia, me entusiasmé al oír hablar de los medicamentos aún más nuevos llamados antipsicóticos de tercera generación. Mi premisa era que lo nuevo es mejor.

Pero, de hecho, lo más nuevo no es necesariamente mejor, como lo ilustra la historia de Bill. Los estudios han encontrado poca o ninguna diferencia en la eficacia de los antipsicóticos de primera y segunda generación para el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia. Es cierto que la discinesia tardía es menos probable que ocurra con medicamentos de segunda generación, pero la diferencia no es tan grande como se había sugerido anteriormente. Los medicamentos de segunda generación también pueden causar aumento de peso, que es difícil de revertir y aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes. Además, los medicamentos más nuevos son más caros. Como me dijo un médico, "con el costo del suministro de 30 días de un antipsicótico más reciente, podría llenar una habitación entera con un antipsicótico viejo". Estas preocupaciones no son exclusivas de la psiquiatría. Existen debates similares en otros campos de la medicina, como la prescripción insuficiente de medicamentos más efectivos para la diabetes y la hipertensión. Personalmente apoyo la innovación farmacéutica, pero los nuevos medicamentos deberían sumar beneficios, no solo ingresos económicos.

La tendencia a prescribir medicamentos más nuevos a menudo se desarrolla durante la residencia. Las empresas farmacéuticas comercializan sus productos a médicos jóvenes de todas las especialidades. Ya sea con comidas gratuitas, instrumentos médicos o becas de viaje, las compañías farmacéuticas

encuentran formas de influir en la prescripción de los médicos. Debido a que la mayoría de los médicos continúan recomendando los medicamentos con los que se familiarizaron durante la residencia, estas compañías exponen estratégicamente a los residentes a los medicamentos más nuevos que aún están bajo patente y, por lo tanto, son mucho más rentables para los fabricantes.

Ir contra esa tendencia no siempre es fácil. Un mes después de que Bill dejara el hospital, nos enteramos de que el fabricante de molindona había dejado de producir el medicamento. Como se mencionó anteriormente, los efectos secundarios de algunos medicamentos más antiguos pueden dar miedo. Los efectos secundarios son importantes porque nuestras mentes son más sensibles a estos eventos adversos que a los beneficios. Además, los pacientes pueden preferir medicamentos más nuevos por una variedad de razones, incluyendo por lo que han visto en los anuncios televisivos de medicamentos que les piden que "consulten con su médico".

Aunque no podemos forzar a una compañía farmacéutica a seguir fabricando un medicamento, podemos instar a los médicos, especialmente a los más jóvenes, a que estén dispuestos a recetar medicamentos más antiguos. Trabajar con médicos experimentados me ha hecho sentir mucho más cómodo prescribiéndolos. Trabajar en el extranjero, donde los medicamentos más antiguos son los únicos disponibles, también ha ampliado mi conocimiento y aprecio por ellos. Además, si es posible, podemos rastrear nuestras prácticas de prescripción para aumentar nuestra conciencia de posibles sesgos a favor de nuevos medicamentos. Las historias médicas electrónicas lo hacen más factible. Recientemente, mi institución describió nuestros patrones de prescripción individual y grupal, y ahora soy más consciente de los medicamentos que tiendo a favorecer.

Como médicos, si no aprendemos a recetar medicamentos más antiguos, dejamos de utilizar alternativas efectivas, y nuestros pacientes y sus compañías de seguros gastan más de lo necesario.

Por lo tanto, si la situación es adecuada, no tengas miedo de probar algo antiguo.

### **Alternativas a los medicamentos para tratar el dolor**

*(Alternatives to drugs for treating pain)*

Jane E. Brody

*The New York Times*, 11 de septiembre de 2017

<https://www.nytimes.com/2017/09/11/well/alternatives-to-drugs-for-treating-pain.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Hace muchos años estaba plagado de dolores de cabeza que me debilitaban, y se asociaban a una serie de actividades aparentemente no relacionadas que incluían cocinar para la empresa y coser cortinas para la casa. Pensé que podría ser alérgica al gas natural o a ciertas telas, hasta que un día me di cuenta de que cuando me concentraba intensamente en un proyecto tensaba mis músculos faciales.

La cura fue sorprendentemente simple: me di cuenta de cómo mi cuerpo estaba reaccionando y modifique estas reacciones haciendo cambios de comportamiento autoinducidos. Relajé

conscientemente mis músculos cada vez que me enfocaba en una tarea que podía precipitar un dolor de cabeza por tensión.

Pasaron rápidamente unas cinco décadas: Ahora me dolía la espalda cuando cocinaba a toda prisa, aunque fuera una comida sencilla. Y una vez más, después de meses de dolor, me di cuenta de que estaba transfiriendo estrés a los músculos de la espalda y tenía que aprender a relajarlos y darme más tiempo para completar un proyecto y mitigar el estrés. Me alegra informar que hace poco preparé una cena para ocho personas sin apenas dolor.

No pretendo sugerir que todos los dolores se pueden curar entendiendo las reacciones del cuerpo y haciendo cambios de comportamiento. Pero investigaciones recientes han demostrado que la mente, junto con otros remedios no farmacológicos, puede ser una poderosa medicina para aliviar muchos tipos de dolor crónico o recurrente, especialmente el dolor lumbar.

Como dijo el Dr. James Campbell, un neurocirujano y especialista en dolor, "el mejor tratamiento para el dolor está justo debajo de nuestras narices". Sugiere no "catastroficar", no asumir que el dolor representa algo desastroso que le impide vivir a uno como desea.

El dolor agudo es una reacción natural para indicar que algo está mal y hay que prestarle atención. El dolor crónico, sin embargo, ya no es una señal de advertencia útil, y el médico dijo que cuando las personas le tienen miedo puede ocasionar sufrimiento perpetuo.

"Si el dolor no se debe a que algo está muy mal, puede aprender a vivir con él", dijo el Dr. Campbell, profesor emérito de las Instituciones Médicas de Johns Hopkins. Demasiado a menudo, explicó, "las personas con dolor quedan atrapadas en un círculo vicioso de inactividad que resulta en la pérdida de fuerza muscular y más problemas de dolor".

Tomar medicamentos potentes contra los problemas de dolor crónico puede aumentar el problema, ya que a menudo se necesitan dosis más altas para mantener el dolor a raya. Sabiendo esto, un número creciente de especialistas está explorando tratamientos no farmacológicos, no invasivos, algunos de los cuales han demostrado ser altamente efectivos para aliviar el dolor crónico.

El Colegio Estadounidense de Médicos (The American College of Physicians) emitió recientemente nuevas pautas para tratar sin medicamentos el dolor de espalda crónico o recurrente, una afección que afecta aproximadamente a una cuarta parte de los adultos, a un costo para el país de más de US\$100,000 millones al año.

Enfatizando que la mayoría de los pacientes con dolor de espalda mejora con el tiempo "independientemente del tratamiento", el Colegio recomienda remedios tales como calor superficial, masajes, acupuntura o, en algunos casos, manipulación de la columna vertebral (quiropática u osteopática). Para aquellos con dolor de espalda crónico, las sugerencias incluyen ejercicio, rehabilitación, acupuntura, tai chi, yoga, relajación progresiva, terapia cognitivo-conductual y reducción del estrés utilizando técnicas de concentración.

El control del dolor sin medicamentos es una prioridad para los investigadores del Centro Nacional de Salud Complementaria e Integrada, una división de los Institutos Nacionales de Salud. Un resumen exhaustivo de la efectividad de los tratamientos sin medicamentos para dolores frecuentes: dolor de espalda, fibromialgia, dolor de cabeza severo, artritis de rodilla y cuello fue publicado el año pasado por Richard L. Nahim y sus colegas en los resúmenes de la conferencia de la Clínica Mayo.

En base a los resultados de ensayos clínicos bien diseñados, el equipo informó que estos enfoques complementarios "pueden ayudar a algunos pacientes a controlar sus dolorosos problemas de salud: la acupuntura y el yoga para el dolor de espalda; acupuntura y tai chi para la osteoartritis de la rodilla; terapia de masaje para el dolor de cuello en dosis adecuadas y para su alivio a corto plazo; y técnicas de relajación para dolores de cabeza severos y migraña".

También hay evidencia más débil de que los masajes y la manipulación espinal y osteopática pueden aportar beneficios a los pacientes con dolor de espalda, y las técnicas de relajación y el tai chi pueden ayudar a los pacientes con fibromialgia a encontrar alivio.

Entre los estudios más recientes, realizados por Daniel C. Cherkin y colegas del Group Health Research Institute y la Universidad de Washington en Seattle, la reducción del estrés utilizando técnicas de concentración y terapia conductual cognitiva demostraron ser más efectivas que la "atención habitual" para aliviar la lumbalgia crónica y mejorar la función de los pacientes.

La terapia cognitivo-conductual, (Cognitive behavioral therapy CBT), en esencia, enseña a las personas a reestructurar cómo interpretan sus problemas.

"Ya había evidencia de que CBT. era efectiva para diversos tipos de dolor ", dijo el Dr. Cherkin. "Nuestro estudio demostró que la terapia cognitivo-conductual y la reducción del estrés utilizando técnicas de concentración son comparables para la reducción de la disfunción y el dolor severo".

Además, un análisis de costos mostró que las técnicas de concentración, básicamente, una forma de meditación que ayuda a los pacientes a "ponerse en contacto con sus cuerpos y sus vidas", como la describió el Dr. Cherkin, demostró ser más rentable que la C.B.T. y el tratamiento habitual en la reducción de los costos de atención médica y el aumento de productividad.

La técnica de concentración, esencialmente una forma desmitificada de meditación budista, se enseña y se practica en ocho sesiones semanales de dos horas y se combina con yoga suave, dijo el Dr. Cherkin. Los pacientes aprenden a relajarse, "dejan de reaccionar" al dolor y no permiten que sea el centro de sus vidas, explicó.

En un estudio de seguimiento realizado dos años más tarde, los pacientes tratados con terapia de concentración o C.B.T. tenían más probabilidades de mejorar que aquellos que recibieron atención habitual, informó el equipo en febrero.

Sin embargo, hay dos problemas principales para acceder a tratamientos sin medicamentos para el dolor. Uno es la incapacidad de la mayoría de las aseguradoras de salud para cubrir el costo de muchos, si no todos, los métodos complementarios y de los profesionales que los administran. Cuando el paciente se ve obligado a pagar de su bolsillo, es probable que muchos elijan un remedio farmacológico cubierto por el seguro, a pesar de sus peligros potenciales.

Otro desafío es la disponibilidad. Las personas que no residen en ciudades pueden tener dificultades para encontrar un terapeuta cercano entrenado en terapia cognitivo-conductual o en reducir el estrés utilizando técnicas de concentración o incluso un masajista experto, un maestro de tai chi o un acupuntor.

Sin embargo, hay otra opción que a menudo se pasa por alto que puede ser más fácil de encontrar y generalmente está cubierta por un seguro: terapia física. Además de “dejar que pase el tiempo” para que vaya disminuyendo el dolor, la buena terapia física a menudo puede acelerar la recuperación y, al mismo tiempo, enseñar a las personas a evitar las condiciones, incluyendo la inactividad, que pueden precipitar o agravar su dolor.

#### Esclerosis Múltiple. **Fármacos para la esclerosis múltiple y la leucoencefalopatía multifocal progresiva**

*Revue Prescrire*, 2017; 37(400):24

Taducido por Salud y Fármacos

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una rara infección oportunista del sistema nervioso central. Normalmente resulta mortal en el plazo de unos meses, y el 30% de los supervivientes quedan con graves secuelas neurológicas. La leucoencefalopatía multifocal progresiva la produce el virus de John Cunningham (JCV), un virus presente en más del 80% de los adultos [1-3]. Esta infección se produce en pacientes severamente inmunocomprometidos, como aquellos con sida o tratados con inmunosupresores para varias enfermedades o por trasplantes [3].

Una revisión sistemática de los datos procedentes de ensayos clínicos sobre la esclerosis múltiple hasta julio de 2016 identificó cerca de 600 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con natalizumab, con una estimación de 1 caso por cada 70-250 pacientes tratados [1]. Su frecuencia aumenta con la duración de la exposición a natalizumab y es aún mayor en pacientes tratados previamente con terapia inmunosupresora. Los autores identificaron seis casos con fingolimod, cuatro casos con dimetilfumarato y un caso con alemtuzumab.

En marzo de 2016, la Agencia Nacional de Seguridad del Medicamento y Productos Sanitarios de Francia (ANSM, por sus siglas en francés) publicó la frecuencia estimada de la incidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con varios factores de riesgo, en particular la exposición a natalizumab en varias duraciones, la presencia de anticuerpos anti-JCV y la terapia inmunosupresora previa. La frecuencia es altamente variable, pero la más alta (1 por cada 100 pacientes) fue en pacientes expuestos a natalizumab durante 5-6 años, con tratamiento previo con otro inmunosupresor y con anticuerpos anti-JCV [4].

El número de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva es incluso mayor cuando se tienen en cuenta los datos de informes espontáneos [5]. Por ejemplo, el 23 de noviembre de 2016, el extracto de disponibilidad pública procedente de la base de datos europea de farmacovigilancia contenía más de 900 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva relacionados con natalizumab, 50 casos relacionados con fingolimod, 20 casos relacionados con dimetilfumarato y 20 casos relacionados con alemtuzumab.

**En la práctica.** Estos inmunosupresores exponen a los pacientes al riesgo de graves infecciones oportunistas. A menudo sus beneficios en la terapia para la esclerosis múltiple son inciertos, pero presentan efectos adversos graves. Es importante reevaluar con el paciente con regularidad si los beneficios de la terapia superan sus riesgos.

#### Referencias

1. D'Amico E et al. "Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: a comprehensive review of current evidence and future needs" *Drug Saf* 2016; 39: 1163-1174.
2. Korálnik IJ et al. "Progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis" *UpToDate*. www.uptodate.com acceso 22 de noviembre de 2016: 11 páginas.
3. Prescrire Editorial Staff "Immunosuppressants: JC virus encephalopathy" *Prescrire Int* 2009; 18 (102): 168.
4. ANSM "Lettre aux professionnels de santé - Natalizumab (Tysabri): mise à jour des mesures de réduction du risque de LEMP" Marzo de 2016: 2 páginas.
5. EMA "Suspected adverse drug reaction reports for Substances. Natalizumab + fingolimod + dimethyl fumarate + alemtuzumab + rituximab" Septiembre de 2016. www.adrreports.eu acceso 29 de noviembre de 2016.

#### La gonorrea, cada vez más resistente a los antibióticos, según la OMS

*El Espectador*, 7 de julio de 2017

<http://www.elespectador.com/noticias/salud/la-gonorrea-cada-vez-mas-resistente-los-antibioticos-segun-la-oms-articulo-701854>

Basándose en datos de 77 países, el organismo advierte contra una "resistencia extendida a los antibióticos más antiguos, que son además los menos costosos".

La gonorrea, una enfermedad de transmisión sexual, es cada vez más difícil de tratar, "incluso a veces imposible", debido a su creciente resistencia a los antibióticos, advirtió este viernes la OMS. 78 millones de personas contraen cada año esa enfermedad, según el organismo.

"La bacteria responsable de la gonorrea es especialmente inteligente. Cada vez que utilizamos un nuevo tipo de antibiótico para tratar la infección, la bacteria evoluciona para resistir a ellos", explica la doctora Teodora Wi en un comunicado de la OMS, destacando la necesidad de desarrollar "nuevos medicamentos".

Basándose en datos de 77 países, la OMS advierte contra una "resistencia extendida a los antibióticos más antiguos, que son además los menos costosos".

"En algunos países, en particular los de ingresos elevados, donde la vigilancia es más eficaz, se detectan casos de infección imposibles de tratar".

De los afectados cada año, 35,2 millones viven en la región Pacífico occidental de la OMS (Australia, islas del Pacífico, China, Japón...), 11,4 en la región de Asia del sureste, 11,4 en África, 11 en las Américas, 4,7 en Europa y 4,5 en el Mediterráneo oriental.

Según la OMS, "la menor utilización de los preservativos, el mayor número de viajes, las débiles tasas de detección de la infección así como un tratamiento inadecuado" contribuyen al aumento de los casos.

La gonorrea es una infección que puede afectar los órganos genitales, el recto y la garganta. Se transmite durante las relaciones sexuales sin protección por vía oral, anal y vaginal.

"Las complicaciones afectan mucho más a las mujeres, que se exponen en particular a un riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica, a un embarazo extrauterino, esterilidad, así como un riesgo acrecentado de infección del VIH", destacó la OMS.

Solamente tres nuevos medicamentos están actualmente bajo estudio.

"La puesta a punto de nuevos antibióticos no es muy atractiva para los laboratorios farmacéuticos", deplora la OMS. La razón principal: "Estos tratamientos son administrados únicamente durante periodos cortos".

La OMS se asoció con la Iniciativa Medicamentos contra las Enfermedades Olvidadas, una organización independiente, para tratar de desarrollar nuevos antibióticos.

"A más largo plazo, nos hará falta una vacuna para prevenir la gonorrea", aseguró el doctor Marc Sprenger, director del departamento de Resistencia a los Antimicrobianos de la OMS.

El organismo insiste en la importancia de la prevención, con "comportamientos sexuales más seguros, en particular el uso correcto y regular del preservativo".

### Hipertensión. Tratamiento de la hipertensión en adultos diabéticos (fuera del embarazo)

*Revue Prescrire*, 2017; 37 (400): 117

Traducido por Salud y Fármacos

- El objetivo del tratamiento antihipertensivo en pacientes adultos diabéticos es la prevención de varias complicaciones, algunas de riesgo vital: eventos cardiovasculares, enfermedad renal en estadio terminal, y pérdida de agudeza visual.
- Parece razonable tratar a los pacientes diabéticos con fármacos antihipertensivos cuando su presión arterial sistólica en reposo supere constantemente 140 mmHg, y establecer una diana terapéutica inferior a 140/90 mmHg. Para lograr este objetivo, con frecuencia es necesario combinar dos o tres fármacos. Debe sopesarse la adición de otro fármaco antihipertensivo por el aumento resultante de efectos adversos.

- En 2016, los datos de ensayos clínicos sobre fármacos antihipertensivos en pacientes diabéticos, pero sin enfermedad renal, respaldan elecciones similares a aquellas para pacientes no diabéticos. Clortalidona es el fármaco de primera elección, seguido por un IECA como captopril, lisinopril o ramipril. Como monoterapia inicial, hidroclorotiazida es otra opción, pero sus efectos clínicos no se han comparado con otros antihipertensivos en pacientes diabéticos.
- En pacientes diabéticos e hipertensos con insuficiencia renal severa, los diuréticos tiazidas no son efectivos y deberían evitarse. Un IECA o un ARA-II como irbesartán o losartán, son las opciones terapéuticas de primera elección, especialmente para reducir el riesgo de progresión a enfermedad renal en estadio terminal. Deberían evitarse las combinaciones de IECA + ARA-II ya que aumentan el riesgo de insuficiencia renal aguda.
- Los antagonistas del calcio parecen ser menos efectivos que clortalidona, los IECA o ARA-II en la prevención de la insuficiencia cardíaca. Amlodipino es el antagonista del calcio más ampliamente evaluado en paciente diabéticos.
- Una evaluación más limitada y los efectos adversos desfavorables colocan a los betabloqueantes tras los antagonistas del calcio en la jerarquía de fármacos antihipertensivos para pacientes diabéticos. Una desventaja es que puede enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.
- Cuando la monoterapia no es suficiente para obtener los valores diana de presión de arterial, la combinación de un IECA y un diurético tiazida o un IECA más amlodipino parecen ser las elecciones más razonables.

### Las mejores opciones en tratamientos para la migraña

Brody, JE

*New York Times*, 9 de octubre de 2017

<https://www.nytimes.com/es/2017/10/09/las-mejores-opciones-en-tratamientos-para-la-migraña/?rref=collection%2Fsectioncollection%2Fnyt-es>

Traducido por Salud y Fármacos

Si nunca has tenido migraña, hay dos cosas que tengo que decirte:

- 1) Eres increíblemente afortunado.
- 2) No puedes ni imaginarte lo terrible que es.

Yo tuve migrañas —tres veces al mes, cada una de tres días— desde los 11 años y hasta la menopausia.

Aunque mis migrañas no se acercaban ni un poco a las que sufren muchas otras personas, sí afectaban mi trabajo, mi vida familiar y mis diversiones. De manera atípica, no estaban acompañadas de náuseas ni dolor de cuello ni siempre tenía que recluirme en un cuarto oscuro y silencioso y acostarme sin moverme hasta que cedieran. Sin embargo, no eran solo un "fuerte dolor de cabeza", pues el dolor perturbaba mi vida y me obligaba a quedarme lo más quieta posible.

A pesar de ser la séptima causa de incapacidad en todo el mundo, la migraña “ha recibido relativamente poca atención como un problema de salud pública importante”, escribió hace poco Andrew Charles, un neurólogo de California, en *The New England Journal of Medicine*. Puede comenzar en la niñez, se hace más común en la adolescencia y alcanza su prevalencia de los 35 a los 39 años de edad. Afecta a entre el doble y el triple de mujeres que hombres, y una de cada veinticinco mujeres padece migrañas crónicas más de quince días al mes.

Aunque durante mucho tiempo el enfoque se ha puesto en el dolor de cabeza, las migrañas son más que eso. Constituyen un trastorno que afecta a todo el organismo y las investigaciones recientes han mostrado resultados de “un estado anormal del sistema nervioso que implica a múltiples partes del cerebro”, dijo Charles, del Programa Goldberg sobre Migraña de la Facultad de Medicina David Geffen de la Universidad de California en Los Ángeles. Me dijo que espera que el artículo en la revista instruya a los médicos que dan consulta —quienes aprenden poco sobre las migrañas mientras estudian Medicina—.

Antes de que fuera posible estudiar la función cerebral a través de resonancias magnéticas o tomografías, se pensaba que las migrañas eran causadas por vasos sanguíneos inflamados y palpitantes en el cráneo que, por lo general —aunque no siempre—, afectaban un lado de la cabeza. Este síntoma clásico de la migraña dio pie al uso de medicamentos que contraían los vasos sanguíneos, que solo ayudan a algunos pacientes y no son seguros para personas con una cardiopatía subyacente.

Los remedios tradicionales solo ayudan a una minoría de quienes padecen migrañas. Van desde el acetaminofén, que se vende sin receta, y los antiinflamatorios no esteroideos —como el ibuprofeno y el naproxeno—, hasta triptanes como el Imitrex, opiodes inadecuadamente recetados, y ergóticos usados como aerosol nasal. Todos tienen efectos secundarios que limitan cuánto pueden usarse y con qué frecuencia.

Los neurólogos especializados en la investigación y el tratamiento de la migraña (“de ninguna manera hay suficientes, dado lo común de la aflicción”, dijo Charles) ahora abordan la migraña como un trastorno con base en el cerebro, con signos y síntomas que pueden comenzar un día o más antes del inicio del dolor de cabeza y que permanecen durante horas o días después de que el dolor cede. Con base en esta nueva comprensión, ahora hay tratamientos más potentes y menos perjudiciales que ya están disponibles o esperan su aprobación, aunque su costo ciertamente limitará su utilidad.

Para ser más eficaces, las nuevas terapias pueden requerir que los pacientes reconozcan y respondan a los signos que les advierten sobre una migraña en su llamada fase prodrómica: cuando los síntomas como bostezos, irritabilidad, fatiga, antojos de comida y sensibilidad a la luz y el ruido se presentan uno o dos días antes del dolor de cabeza.

Incluso con los remedios actuales, la gente por lo general espera hasta que tiene una cefalea avanzada para comenzar el tratamiento, lo que limita su eficacia, de acuerdo con Charles. Su consejo para los pacientes es que aprendan a reconocer sus síntomas tempranos, o prodrómicos, que señalan que iniciará un

ataque y comiencen el tratamiento de inmediato, antes de que se establezca el dolor.

“Es posible que muchas terapias sean eficaces, incluyendo la respiración meditativa y las técnicas de relajación, que no ayudan una vez que el dolor se disparó”, dijo.

Hasta los estudios clínicos de remedios para la migraña usualmente incluyen a pacientes en la fase aguda del dolor del ataque y, por lo tanto, a menudo muestran beneficios solo para una minoría de las personas. Aunque los triptanes, por ejemplo, están entre los remedios más eficaces, alivian el dolor por completo a las dos horas en solo entre el 9 y el 32 por ciento de los pacientes, según los informes publicados.

Una vez que un ataque de migraña cede, con frecuencia hay síntomas posprodrómicos, como fatiga, ánimo decaído y efectos cognitivos como concentración y comprensión deficientes. Esto puede empujar a los doctores a solicitar estudios de imagenología cerebral innecesarios para descartar algo más serio, como un tumor o un coágulo (las “señales de alerta” que ameritan que se investigue más a fondo incluyen un inicio repentino de un dolor de cabeza intenso, en especial en alguien que nunca antes ha tenido uno, fiebre asociada o un nuevo inicio de cefalea en alguien de más de 50 años).

Tanto los pacientes como los doctores confunden la migraña con la sinusitis, lo que conduce a pruebas innecesarias y terapias ineficaces.

Las condiciones que pueden disparar una migraña en las personas susceptibles incluyen saltarse comidas, una ingesta irregular de cafeína, hábitos de sueño erráticos y estrés. Así, Charles sugiere practicar hábitos constantes en cuanto a la dieta, el sueño, el consumo de cafeína y el ejercicio, para limitar la frecuencia de las migrañas.

Las mujeres —yo incluida— a menudo presentan migrañas justo antes y durante su periodo menstrual. Cuando seguí un calendario de mis ciclos menstruales y migrañas, descubrí que también me daban cuando ovulaba. Recordé que mis dolores habían sido peores décadas antes, cuando tomaba anticonceptivos orales, y me di cuenta de que la falta de estrógeno disparaba mis ataques. Para entonces ya estaba cercana a la menopausia, pero “complementando” con estrógenos orales en los momentos adecuados de mi ciclo, pude prevenir los dolores de cabeza.

La terapia preventiva “debe considerarse si la migraña ocurre por lo menos una vez a la semana o bien cuatro o más días al mes”, escribe Charles. Los posibles tratamientos incluyen medicamentos para la presión arterial, como los betabloqueadores; los agentes anticonvulsivos como el topiramato; y los antidepresivos tricíclicos como la imipramina. Además, la toxina botulínica, o bótox, está aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos como un preventivo para la migraña.

Sin embargo, más emocionantes aún son los remedios enfocados al cerebro, que tienen pocos o nulos efectos secundarios. Incluyen dispositivos manuales o bandas para la cabeza, como el Single-pulse TMS (estimulación magnética transcranial de pulso único) y el Cefalyt t-SNS (neuroestimulación supraorbital

transcutánea), que transmiten energía magnética o eléctrica a los nervios a través del cráneo y hacia el cerebro.

Una nueva clase de medicamentos dirigidos directamente a los péptidos que se cree que disparan los ataques de migraña están cerca de obtener aprobación federal en Estados Unidos. Incluyen anticuerpos monoclonales inyectados o intravenosos, y los llamados antagonistas CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) orales.

#### VIH/Sida. Nuevo informe de la OMS encuentra resistencia a los medicamentos contra el VIH (*New WHO report finds HIV drug resistance*)

Aaron Schapiro

*Pharmacy Practice News*, 1 de agosto de 2017

<http://www.pharmacypracticenews.com/Policy/Article/08-17/New-WHO-Report-Finds-HIV-Drug-Resistance/42103/ses=ogst?enl=true>

Traducido por Salud y Fármacos

La OMS publicó siete prácticas clave para ayudar a revertir la ola creciente de resistencia a los medicamentos contra el VIH durante la Conferencia anual sobre la Ciencia del VIH de la Sociedad Internacional del SIDA (IAS) en París.

La OMS documentó que el 10% de los que comenzaron la terapia antirretroviral (TAR) en seis de los 11 países encuestados en África, Asia y América Latina, tenían una cepa resistente al VIH - una cepa resistente a algunos de los medicamentos contra el VIH más utilizados. La OMS dijo que esta resistencia a los medicamentos probablemente se debe a que las personas no siguen los planes de tratamiento prescritos por falta de consistencia, problemas de calidad de atención e interés por hacer bien las cosas. A nivel mundial, hay 36,7 millones de personas con VIH, y 19,5 millones reciben TAR.

Aunque es una tendencia inquietante, la mayoría de los pacientes con VIH son susceptible al actual TAR, señaló Shannon Hader, MD, MPH, directora de la División de VIH y Tuberculosis del CDC. "En general, las altas tasas de supresión viral en las evaluaciones nacionales sobre impacto del VIH en un 3% de la población indican que los regímenes de tratamiento de primera línea siguen siendo eficaces en gran medida", dijo el Dr. Hader.

Sin embargo, es fundamental prestar especial atención a las poblaciones en riesgo de desarrollar mayor resistencia, como la pediátrica, adolescentes, embarazadas y poblaciones clave, para focalizar las intervenciones más urgentes".

A principios de julio, la OMS emitió una advertencia sobre la amenaza creciente del aumento de resistencia, que según la organización "si no se toman medidas tempranas y efectivas podría socavar el progreso global en el tratamiento y en la prevención de la infección por VIH".

En IAS 2017, la OMS hizo recomendaciones para ayudar a detener el incremento, incluyendo:

- Diseminar información nueva sobre los centros de atención donde se hace diagnóstico de bebés para apoyar la detección oportuna del VIH en los niños;

- Divulgar los resultados de STAR (Self-Testing Africa) y de los nuevos informes sobre las pruebas autoadministradas de diagnóstico rápido para que cada individuo puede hacerse la prueba de VIH;
- Establecer un programa de investigación priorizado para niños y adolescentes que aborde temas relacionados con la disminución del tratamiento y de la calidad de atención;
- Emitir nuevas directrices sobre el VIH avanzado y la iniciación inmediata de TAR, recomendando el cribado, el tratamiento y la profilaxis de infecciones graves;
- Producir nuevos informes sobre cómo los países pueden adaptar la atención a las diferentes necesidades de los diferentes grupos de pacientes;
- Realizar una nueva actualización técnica informando a los países sobre lo que deben tener en consideración al implementar un nuevo régimen de tratamiento; y
- Diseminar los hallazgos de un estudio INSPIRE de la OMS y Canadá sobre cómo garantizar que las madres regresen para recibir atención continua.

Además de preocuparse por la creciente ola de resistencia, la OMS también divulgó información sobre la enfermedad en bebés, niños y adolescentes. Según IAS, 260,000 adolescentes se infectaron con el VIH en 2016. Solo el 43% de los niños con VIH usan TAR, y solo el 43% de los bebés expuestos al VIH son testados para el virus a la edad recomendada de 2 meses.

"Debemos tomar medidas ahora para cerrar las brechas en la respuesta al VIH en niños y adolescentes, para ofrecer una mejor prevención, tratamiento y pruebas del VIH a quienes más lo necesitan", dijo Gottfried Hirschall, MD, MPH, director del departamento de VIH de la OMS. "El proceso IAS / OMS nos ha ayudado a definir áreas prioritarias para futuras investigaciones, para informar las políticas globales y su implementación y así acercarnos a una generación libre de sida en bebés, niños y adolescentes".

La OMS y CIPHER (Iniciativa de colaboración para educación e investigación en VIH pediátrico) del IAS desarrollaron dos agendas prioritarias de investigación para abordar la creciente preocupación en bebés, niños y adolescentes.

Las principales prioridades en el informe "Investigación para una generación libre de sida: Un programa de investigación global para el VIH pediátrico" incluyeron:

- Mejor ubicación y oportunidad de las herramientas de diagnóstico para que puedan ser utilizadas en el lugar de atención;
- Intervenciones para asegurar una vinculación rápida entre el diagnóstico, el tratamiento y la atención;
- La realización del test de infección a nivel comunitario;
- El efecto de los TAR a corto y largo plazo; y
- Estrategias de apoyo psicosocial y familiar para mejorar los resultados.

Las principales prioridades en el informe "Investigación para una generación libre de sida: un programa de investigación mundial para el VIH en la adolescencia" incluyeron:

- Políticas y prácticas de consentimiento para facilitar el acceso y la aceptación de las pruebas de diagnóstico;
- Seguridad, viabilidad y calidad de las auto pruebas;

- Enfoques de monitoreo efectivos;
- Prevención óptima y manejo clínico de coinfecciones;
- Intervenciones para mejorar la retención de los pacientes en los servicios de salud; y
- Estrategias para ayudar a las adolescentes embarazadas a mejorar los resultados de salud materna e infantil.

"Recomendamos encarecidamente aplicar las recomendaciones de la OMS sobre los indicadores de alerta temprana y la realización de encuestas nacionales de resistencia del VIH a los TAR en todos los planes nacionales", dijo Marijke Wijnroks, MD, directora ejecutiva interina del Fondo Mundial.

**Hay poca evidencia de que opiáceos que impiden su abuso funcionen. ¿Por qué usarlos? (*There's little evidence abuse-deterrent opioids work. Why should we use them?*)**

Good BC, Manolis C, Shrank W

Statnews, 8 de agosto de 2017

<https://www.statnews.com/2017/08/08/abuse-deterrent-opioids-oxycontin/>

Traducido por Salud y Fármacos

A fines de la década de 1990, la industria farmacéutica aseguró a los médicos que, con el advenimiento de nuevas formulaciones, los opiáceos podrían prescribirse de forma segura, con poco riesgo de adicción o abuso, a pacientes con dolor legítimo. La American Pain Society, con fondos de la industria farmacéutica, presentó su campaña "El dolor como la quinta señal vital", instando a los médicos a evaluar el dolor de los pacientes y desarrollar planes para abordarlo. En los años siguientes, las recetas de opiáceos aumentaron drásticamente, con un gran costo para el sistema de salud de EE UU y para las comunidades de todo el país.

La industria farmacéutica ha propuesto utilizar los llamados opiáceos no manipulables que según la industria impedían su abuso como una forma importante de abordar la epidemia de opiáceos que surgió de los "avances" de los años noventa. Esto se siente como una cosa ya vista: prisa por cambiar los patrones de prescripción y las políticas, basándose en poca o ninguna evidencia sólida.

La industria farmacéutica no es la única que tiene interés en los programas de disuasión del abuso. La FDA los ha adoptado los nuevos opiáceos 'a prueba de manipulación' como si pueden impedir que se abuse de su uso, como uno de los componentes de un plan de acción integral sobre el uso de opiáceos. Varias reuniones públicas de la FDA han tratado sobre estos productos, sugiriendo que todos los opiáceos deben tener propiedades para disuadir el abuso. Del mismo modo, los legisladores de algunos estados han aprobado leyes ordenando que los seguros cubran los opiáceos que no se pueden manipular que impiden que se abuse para disuadir el abuso, y muchos otros estados están debatiendo leyes similares.

El término "opiáceo disuasorio de abuso" es inapropiado. Estos productos no previenen la forma más común de abuso de opiáceos: ingerir píldoras por vía oral sin adherirse a las instrucciones de la prescripción.

Estos productos hacen que sea más difícil aplastar, inhalar o inyectar el opiáceo subyacente. Debido a esto, algunos han sugerido que se califique a estos productos como "a prueba de manipulaciones".

Sin embargo, estos productos tampoco son realmente resistentes a las alteraciones, ya que pueden ser manipulados siguiendo instrucciones que se encuentran fácilmente en los foros de Internet. Con esto en mente, ¿cuál es la evidencia en el mundo real de que los que no se pueden manipular son disuasivos?

El primer opiáceo que según sus productores evitaban el abuso, OxyContin, fue aprobado en 2010; otros nueve han sido aprobados desde entonces. Lamentablemente, hay poca evidencia de la eficacia de que estos productos reduzcan el abuso en el mundo real. Los estudios previos a su comercialización generalmente evalúan si estos productos agradan a los usuarios de drogas recreativas. No hay ensayos clínicos aleatorios prospectivos ni estudios observacionales rigurosos que se hayan diseñado para medir el impacto de los opiáceos disuasorios del abuso sobre la incidencia de abuso y uso indebido.

De hecho, la evidencia del mundo real se ha limitado a simples series temporales que han examinado las tasas de abuso antes y después de la reformulación de OxyContin como producto disuasorio del abuso. Después de la reformulación de OxyContin, la FDA requirió que su fabricante, Purdue Pharma, "realizara un estudio post-comercialización para determinar el impacto de la nueva formulación sobre el uso y el uso indebido de OxyContin". Posteriormente, ese año, la FDA dio el paso extraordinario de convocar un comité asesor especializado para analizar el tipo de estudios que Purdue Pharma debía realizar. En esa reunión, el comité asesor concluyó que, debido a que "otros productos [no disuasorios de abuso] están en el mercado, no es apropiado limitar el análisis a hacer evaluaciones históricas del mismo producto". Sin embargo, estas comparaciones históricas son lo único que tenemos.

El martes, el Instituto de Revisión Clínica y Económica publicó un informe examinando la evidencia existente sobre los opiáceos disuasorios del abuso. El ICER calificó los beneficios netos para la salud de OxyContin como solo "comparables o mejores" que los opiáceos no disuasorios del abuso, debido a las claras limitaciones en la evidencia sobre la eficacia del fármaco en el mundo real. El instituto no pudo evaluar la efectividad de otros productos disuasorios del abuso debido a la falta de evidencia en el mundo real.

Aunque la evidencia de que estos productos disminuyen el abuso de opiáceos no fuera muy convincente, ¿por qué no apoyarlos bajo la premisa de que podrían ayudar, aunque sea solo un poco? Por la misma razón que la industria farmacéutica está tan interesada en exigir que se utilicen estos productos: son mucho más caros que los opiáceos genéricos.

Comparamos el mejor precio al minorista de tres productos disuasorios del abuso que están comercializados y contienen morfina, Embeda, MorphaBond y Arymo ER, contra el precio de la morfina genérica de liberación prolongada, usando la misma dosis (30 miligramos) y cantidad (60 píldoras) de cada uno. El mejor precio minorista para la morfina genérica es de US\$43,82 por un mes de suministro, mientras que los mejores precios para

los otros tres productos varían de US\$567,78 a US\$1.013,03 por un suministro comparable.

La recomendación de utilizar opiáceos disuasorios al abuso que cuestan hasta veinte veces más se traduciría en un costo asombroso para los sistemas de salud. Por ejemplo, el Departamento de Asuntos de Veteranos gastó casi US\$100 millones durante el año fiscal 2016 en opiáceos para 1,2 millones de pacientes que recibieron al menos una receta. Solo el 1,9% de los opiáceos dispensados fueron para un producto que disuadiera el abuso, pero representaron el 37% del gasto total en opiáceos. Los opiáceos disuasivos del abuso de acción prolongada fueron aproximadamente 10 veces más costosos que los opiáceos de acción prolongada sin propiedades de disuasión del abuso.

Si aplicamos un aumento conservador de precio de los opiáceos disuasorios sobre los opiáceos clásicos, por ejemplo, diez veces superior, el gasto del VA en opiáceos aumentaría en aproximadamente US\$1.000 millones al año, y podría representar tanto como el 20% del presupuesto total de farmacia del VA. Tal aumento también competiría contra el financiamiento de otros tratamientos importantes para el trastorno por el abuso de opiáceos, como el tratamiento asistido por medicamentos y los programas de rehabilitación.

Si bien los opiáceos disuasivos del abuso tienen un papel en abordar el uso indebido de opiáceos, advertimos que cualquier mandato para usar estos productos en todos los pacientes daría lugar a grandes gastos y tal vez desplazaría a otros enfoques menos costosos y más efectivos para la prevención y tratamiento del abuso de opiáceos. Y algunos defensores de pacientes han señalado con razón que a los pacientes con dolor legítimo se les pide que paguen por el hecho de que una pequeña minoría de pacientes que buscan drogarse.

No repetamos los errores que nos han traído aquí en primer lugar. Antes de exigir cobertura para los opiáceos disuasivos del abuso se requiere mejor evidencia de sus resultados en el mundo real, y los financiadores deben conservar su capacidad de tomar decisiones de cobertura basándose en la evidencia y orientándose hacia optimizar la salud de los miembros a los que atienden.

**Los opiáceos disuasivos del abuso no son suficientemente efectivos y son demasiado caros, dice el informe de ICER**  
(*Abuse-deterrent opioids aren't effective enough and are too expensive, ICER report says*)

Ed Silverman

Statnews, 8 de agosto de 2017

<https://www.statnews.com/pharmalot/2017/08/08/opioids-oxycontin-purdue-icer/>

Traducido por Salud y Fármacos

A medida que la crisis de opiáceos azota a Estados Unidos, un nuevo análisis sostiene que no hay pruebas de que las píldoras diseñadas para prevenir el abuso sean realmente efectivas para reducir el abuso de opiáceos y, además, el costo para prevenir un solo caso de abuso o una muerte por sobredosis puede ser prohibitivo.

Después de revisar los estudios disponibles, un panel de expertos concluyó que los datos para respaldar la mayoría de las

denominadas formulaciones disuasivas de abuso son "prometedores, pero no concluyentes", dado que algunas píldoras acaban de salir al mercado o aún no están disponibles. Y aunque los estudios indicaron que OxyContin, específicamente, es más difícil de abusar, todos los medicamentos pueden llevar a las personas a consumir otros tipos de opiáceos, especialmente heroína o fentanilo.

"Esta es la gran ironía. Estas medicinas pueden reducir el abuso de un medicamento específico, pero pueden hacer que las personas cambien a otros medicamentos más fáciles de moler o inyectar", dijo el Dr. Steven Pearson, quien dirige el Instituto de Revisión Clínica y Económica, una organización sin fines de lucro que evalúa el valor de las medicinas "Desafortunadamente, hay evidencia inadecuada para juzgar el balance general de su impacto en la salud".

Además, el análisis encontró que, a los precios actuales, las formulaciones disuasivas de abuso, o ADF, cuestan US\$231.500 adicionales para prevenir un nuevo caso de abuso y US\$1.360 millones para evitar una muerte por sobredosis. El panel señaló que el precio promedio por día de una píldora ADF era de US\$11,60, en comparación con US\$5,82 para un opioide sin características de disuasión del abuso. Los precios de los ADF tendrían que disminuir en un 41% para que valgan la pena.

Visto de otra manera, el panel concluyó que, incluso cuando se consideran los ahorros asociados con el uso de píldoras ADF, como que un menor número de pacientes necesiten tratamiento, estos medicamentos incrementaron el gasto en salud en EE UU en US\$533 millones en cinco años. El cálculo se basó en un modelo hipotético en el que las píldoras de ADF evitaron 2,300 nuevos casos de abuso por cada 100.000 pacientes tratados durante cinco años.

Los hallazgos se producen en medio de una creciente preocupación por una costosa epidemia de hospitalizaciones y muertes atribuidas a los opiáceos. Todos los días, más de 40 estadounidenses mueren por sobredosis de estos medicamentos, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Y cada año, se estima que dos millones de personas abusan o usan mal estas drogas.

En respuesta, el gobierno federal está probando varias tácticas. La semana pasada, la Agencia de Control de Drogas (Drug Enforcement Administration) propuso reducciones en la cantidad de opiáceos que se producen. Y el año pasado, el CDC emitió lineamientos llamando a los médicos de familia a considerar otras formas de analgésicos en un intento por extinguir la prescripción inapropiada, lo que también ha contribuido al problema.

La FDA, mientras tanto, ha alentado a los fabricantes de fármacos a desarrollar píldoras ADF y recientemente ha aprobado algunas. El nuevo análisis, sin embargo, sugiere que esta estrategia tiene sus límites. La agencia, de hecho, recientemente obligó a una compañía, Endo International (ENDP), a retirar a Opana ER debido a preocupaciones de que la píldora no disuade realmente el abuso.

"Esto no es una solución mágica", dijo Pearson.

Esto puede ser una noticia importante para los muchos estados que están considerando mandatos para exigir a las farmacias que sustituyan automáticamente los analgésicos opiáceos sin características de disuasión del abuso por ADFs químicamente equivalentes. Massachusetts, por ejemplo, ya lo hizo y el ICER señaló que Maryland, Florida y Virginia Occidental aprobaron una legislación similar, y se han presentado proyectos de ley en más de 20 estados adicionales.

Un problema clave, dicen los expertos, es que las pastillas ADF pueden ser abusadas simplemente tomando más a la vez. Al hacerlo, una persona puede drogarse más rápidamente, ya que la mayoría de estos son medicamentos de liberación prolongada o de acción prolongada. Esto significa que las personas reciben dosis concentradas más rápidamente. Una formulación de liberación prolongada se usa para liberar lentamente un medicamento a lo largo del tiempo y, cuando se usa adecuadamente, las píldoras no se ingieren con tanta frecuencia.

"Los ADF reducen la posibilidad de manipular la píldora", dijo el Dr. Lewis Nelson, quien preside el Departamento de Medicina de Emergencia de la Facultad de Medicina de Rutgers, Nueva Jersey, y es uno de los expertos de ICER. "Pero hay mucha información disponible para mostrarle a cualquiera que quiera sacar el medicamento de la tableta. Puedes ir a YouTube para aprender. En general, los ADF son como una cerradura de la puerta de entrada que mantiene alejados a los adolescentes, pero no a los criminales endurecidos".

No es sorprendente que algunos fabricantes de medicamentos estén en desacuerdo con los hallazgos.

Purdue Pharma, que vende OxyContin, el ADF que domina el mercado, argumentó que el informe "perdió la oportunidad de evaluar de manera justa y objetiva" las píldoras ADF. Y, según una carta que la compañía envió a Pearson, en las próximas dos semanas, Purdue planea compartir una "publicación científica recientemente aceptada" descrita como un "artículo revisado por pares" que "especifica los muchos problemas graves" que tiene el análisis.

Aunque el análisis de ICER señaló que hay evidencia de que se abusa menos de OxyContin, también en algunos casos hay un "cambio hacia otras vías de administración, otros opiáceos de prescripción y heroína". El informe, sin embargo, citó varios estudios que discuten la preocupación sobre el grado en que la píldora disuadió exitosamente a los abusadores.

Un estudio entrevistó a 153 usuarios recreativos con historia de haber estado abusando el OxyContin original durante mucho tiempo sobre el impacto de la versión ADF. Treinta y tres por ciento indicó que la reformulación no tuvo ningún efecto sobre ellos y continuaron abusando el OxyContin, otro 33% reemplazó OxyContin con otras drogas como resultado de la comercialización ADF, y 3% dijo que ADF influyó en su decisión de dejar de abusar de las drogas.

Generalmente, los expertos de ICER encontraron que faltan datos más sustantivos para evaluar los medicamentos. "La demostración definitiva consistiría en obtener información epidemiológica mostrando que la incidencia del abuso disminuye", dijo Nelson. "Hay datos para respaldarlos [ADF],

pero no son los que la mayoría consideraría como datos sólidos. Y gran parte de la información está financiada por las compañías farmacéuticas".

Como ejemplo, un portavoz de Purdue nos escribió diciendo que el próximo estudio, que se publicará en el Journal of Managed Care Pharmacy, fue escrito por Tracy Mayne, quien dirige la investigación estratégica de asuntos médicos en Purdue y el Dr. Ed Pezalla, ex director médico nacional de política y estrategia farmacéutica en Aetna, una gran aseguradora, para la que ahora es consultor.

Los financiadores, mientras tanto, es probable que reaccionen a los hallazgos con precaución, según Patrick Gleason, director sénior de resultados de salud en Prime Therapeutics, un administrador de beneficios de farmacia que formó parte del panel de ICER. Prime, que negocia con los fabricantes de medicamentos su cobertura por el seguro, dijo que el año pasado solo una pequeña proporción de las recetas de opiáceos (2,4% de 8 millones) eran para píldoras ADF.

Pero Gleason teme que los costos aumenten si las píldoras ADF se adoptan plenamente. Señaló un fármaco recientemente aprobado llamado RoxyBond, que se convertiría en la primera píldora opioide ADF de liberación inmediata en el mercado de EE UU. A diferencia de los medicamentos de liberación prolongada, la liberación inmediata indica que la dosis se administra rápidamente.

No se sabe qué tan popular será RoxyBond, pero expresó preocupación por su efecto en los costos, dado que no hay disponible ninguna otra píldora ADF de liberación inmediata. Calculó que, si el 30% de los 7,5 millones de recetas de opiáceos genéricos pasaran a ser de RoxyBond, el medicamento agregaría US\$334 al costo por receta, o alrededor de US\$750 millones.

Por otro lado, Gleason también señaló que los ADF "son una parte pequeña de cómo manejar y tratar la epidemia".

**Neurolépticos. Procure evitar los neurolépticos fuera de la psiquiatría. Sobre todo los más nuevos**

*Butletí Groc*, 2017; 30 (1)

<https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg301.17e.pdf>

### Conclusiones

Todos los psicofármacos, y en particular los neurolépticos, empeoran considerablemente la función cognitiva de las personas mayores, sobre todo las que tienen demencia incipiente. Los neurolépticos incrementan la mortalidad y tienen otros efectos adversos graves. En las ocasiones en las que puede ser útil (por ej., episodios de agresión con delirio), el tratamiento debe ser breve, con las dosis más bajas posibles y con seguimiento clínico estrecho. Su uso continuado empeora considerablemente la salud física y mental y reduce la esperanza de vida. Es urgente modificar esta práctica, sobre todo en las residencias geriátricas. Los neurolépticos no son ni pueden ser un sustituto de una atención clínica adecuada de las personas mayores, frágiles y con función cognitiva limitada.

La quetiapina no tiene eficacia demostrada en el insomnio y además puede producir efectos adversos frecuentes y graves. No está autorizada para esta indicación.

En menores de 18 años los neurolépticos tienen indicaciones autorizadas muy escasas. Actualmente el consumo en este grupo crece de manera considerable, en parte como consecuencia de las redefiniciones abusivas de los diagnósticos de enfermedad mental en el DSM V.

En España y en Cataluña los neurolépticos son fuertemente promovidos para ser usados en indicaciones no autorizadas. Así como en otros países esta práctica industrial ha sido objeto de multas mil millonarias, no sabemos que en nuestra casa ninguna autoridad estatal o autonómica haya hecho nada para impedirlo.

En términos generales no hay motivos para preferir los neurolépticos de acción prolongada a los de administración oral: no son más eficaces en el tratamiento de un episodio psicótico, no tienen más efecto preventivo de recaídas, incrementan la mortalidad en el mismo grado que los de administración oral, y la incidencia y gravedad de los efectos adversos no es diferente.

En particular, la paliperidona tiene una eficacia dudosa. El aripiprazol de acción prolongada no es más eficaz que los neurolépticos de administración oral, y da lugar a una incidencia particularmente elevada de efectos extrapiramidales (incluida la discinesia).

Algunos pacientes pueden expresar una preferencia por un neuroléptico de acción prolongada. En estos casos, hay que informar que la contrapartida de la comodidad de no tener que tomar medicación diariamente es la imposibilidad de retirar el fármaco si aparecen efectos adversos. Sin embargo, nos preguntamos si la voluntad de simplificar el tratamiento es real, y en concreto si los pacientes que reciben neurolépticos de acción prolongada por vía parenteral no reciben ningún otro neuroléptico ni psicofármaco. Nos tememos que no.

Nota del Editor: puede leer el artículo completo en el enlace del encabezado

### Fármacos que prolongan el espacio QT

Boletín Terapéutico Andaluz 2017; 32(2)

[http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME\\_BTA\\_32\\_2.pdf](http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA_32_2.pdf)

La prolongación del intervalo QT del ECG puede desencadenar una arritmia denominada torsión de puntas (TdP) que se manifiesta como síncope, mareos o palpitaciones y suele resolverse espontáneamente, si bien en ocasiones puede originar una fibrilación ventricular y causar la muerte súbita.

Los fármacos son una causa frecuente de prolongación del intervalo QT y la lista de fármacos causantes es amplia y está en continuo crecimiento.

Los antiarrítmicos se han relacionado con frecuencia a este efecto adverso, pero también lo pueden causar algunos antipsicóticos, antidepresivos, antibióticos, antivirales, antimicóticos y antieméticos, entre otros.

Los factores de riesgo que predisponen a la aparición de TdP, son: edad avanzada, sexo femenino, alteraciones electrolíticas, disfunción hepática o renal, bradicardia, enfermedades cardiovasculares y tratamiento concomitante con más de un fármaco que lo cause.

Para evitar su aparición, se recomienda: o Considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT antes de prescribir un nuevo fármaco; y, evitar su uso, en la medida de lo posible, en pacientes con factores de riesgo o con síndrome de QT largo congénito. o Deprescribir fármacos que prolonguen el intervalo QT si la relación beneficio-riesgo es desfavorable, hay alternativas más seguras o el paciente presenta factores de riesgo.

Nota del Editor: puede leer el artículo completo en el enlace del encabezado

### Sobreprescripción de antipsicóticos a adultos con discapacidad intelectual (*Antipsychotics overused in intellectually disabled adults*)

Megan Brooks

Medscape, 24 de agosto de 2017

<http://www.medscape.com/viewarticle/884657>

Traducido por Medscape

Suelen prescribirse antipsicóticos a adultos con discapacidades intelectuales y de desarrollo (DID), a menudo sin que exista un diagnóstico psiquiátrico documentado.

Los investigadores encontraron que a más de un tercio de los adultos con discapacidades intelectuales y del desarrollo, tales como autismo, síndrome de Down o síndrome alcohólico fetal, se les prescribió medicación antipsicótica y que más de una cuarta parte de estos individuos no tenían un diagnóstico psiquiátrico documentado.

"La investigación de diferentes países ha destacado este problema", dijo a Medscape Medical News la investigadora principal, Yona Lunsky, PhD, del Institute for Clinical Evaluative Sciences y del Centre for Addiction and Mental Health, de Toronto, Canadá.

"Cada vez se ha prestado más atención a este problema en el Reino Unido, donde se han publicado comentarios destacando este problema durante varios años. Consideramos que es importante analizar lo que está ocurriendo en Ontario, que es la provincia más grande de Canadá, como un primer paso para tratar de hallar mejores prácticas en torno a la prescripción", expresó la Dra. Lunsky.

El estudio fue publicado el 23 de agosto en la versión electrónica de Canadian Journal of Psychiatry.

### ¿Restricción química?

Los investigadores analizaron datos de atención médica de 51.881 adultos con discapacidades intelectuales y de desarrollo que tenían menos de 65 años de edad hasta abril de 2010 y que estuvieron recibiendo servicios de salud y prescripciones provinciales en Ontario. Se les hizo seguimiento hasta marzo de 2016.

Durante el periodo de seguimiento de 6 años, a 39,2% de adultos (n = 20.316) se les prescribió un medicamento antipsicótico y 28,9% de ellos no tenían un diagnóstico psiquiátrico documentado.

Entre un subgrupo de 7219 individuos que vivían en hogares de asistencia, a 56,4% (n = 4073) se les prescribió medicación antipsicótica y 42,9% no tenían un diagnóstico psiquiátrico documentado.

"Con base en este estudio no sabemos por qué se les está prescribiendo y no podemos afirmar con cuánta frecuencia la prescripción fue correcta o incorrecta", comentó la Dra. Lunsky.

Sin embargo, los resultados "nos hacen cuestionar con cuanta frecuencia se están utilizando antipsicóticos como herramienta para resolver problemas de conducta. Necesitamos investigar más las razones por las que se prescriban estos medicamentos a quienes no tienen trastornos psiquiátricos, qué otras medidas se han intentado antes de la medicación, y cómo se están monitorizando estos medicamentos", añadió la investigadora en un comunicado de prensa.

"Cabe esperar que este estudio generará discusiones de por qué esto sucede, y qué hacer al respecto. Las soluciones deben ser multidimensionales", dijo la Dra. Lunsky.

En sus comentarios sobre estos hallazgos a Medscape Medical News, la Dra. Melissa Nishawala, directora médica del Programa Clínico y de Investigación del Trastorno del Espectro del Autismo en el Langone Health de New York University en Nueva York, observó que el estudio refleja investigaciones previas que demuestran la sobreutilización de antipsicóticos en otras poblaciones, tales como adultos con demencia y personas jóvenes que reciben atención en residencias de adopción asistencial.

La autora también destacó que, no obstante la evidencia anecdótica considerable que indica patrones de prescripción similares en pacientes con discapacidades intelectuales y de desarrollo, en pocos estudios se ha documentado el empleo de antipsicóticos en Estados Unidos en esta población.

"Esta importante investigación inicia un diálogo sobre el tema y se espera que conduzca a atención adicional al respecto en Estados Unidos", dijo la Dra. Nishawala, quien también es directora clínica del Servicio de Trastornos de la Conducta Alimentaria en The Child Study Center, en el Langone Health de la New York University.

La medicación antipsicótica tiene "muchos efectos secundarios, entre ellos, efectos secundarios metabólicos, como aumento de peso, dislipidemia y estados prediabéticos, lo mismo que trastornos del movimiento potencialmente irreversibles, como la discinesia tardía", señaló.

Por tanto, es "decisivo que los individuos a quienes se prescribe esta clase de medicamentos sean objeto de una valoración psiquiátrica completa con una indicación para el uso del antipsicótico y una monitorización estrecha tanto del beneficio como de los posibles efectos secundarios. Se espera que la evaluación psiquiátrica cuidadosa, así como la monitorización

conduzcan a un diagnóstico más exacto, lo cual podría dar lugar a la derivación para tratamiento de la conducta o al uso de medicamentos con características de efectos secundarios más favorables", añadió la Dra. Nishawala.

El Dr. Víctor Fornari, director de psiquiatría del niño y el adolescente en el Zucker Hillside Hospital, en Nueva York, expresó a Medscape Health New que, debido a los efectos secundarios de los antipsicóticos, "tratamos de no prescribirlos, a menos que sea un medicamento necesario".

"Sabemos que se pueden utilizar para el control de la conducta, pero también sabemos que hay muchos métodos no farmacológicos para el control de la conducta, que realmente se deberían utilizar antes", comentó el Dr. Fornari.

"Cuando se efectúa un seguimiento, las estrategias del control de la conducta en esta población son muy eficaces, pero exigen capacitación intensiva del personal y vigilancia continuada para garantizar que han cumplido los planes conductuales. Esta clase de medicación se puede utilizar cuando no han sido adecuadas las estrategias de control de la conducta", añadió el especialista.

"En condiciones ideales, si se va a prescribir medicación antipsicótica, tendría que contarse con documentación clara de la indicación, y si es una enfermedad psiquiátrica, además del trastorno del desarrollo, se debe señalar claramente la enfermedad. Pero sabemos que muchas veces los medicamentos se utilizan simplemente para el control de la conducta y para sedación y en realidad esto se debe minimizar", finalizó el Dr. Fornari.

El estudio fue respaldado por el Institute for Clinical Evaluative Sciences. La Dra. Nishawala y el Dr. Fornari han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

**Fuente primaria.** Yona Lunsky, PhD, CPsych, Wayne Khuu, MPH, Mina Tadrous, PharmD, PhD, et al. Antipsychotic use with and without comorbid psychiatric diagnosis among adults with intellectual and developmental disabilities. The Canadian Journal of Psychiatry, publicado on line: 22 de agosto de 2017  
DOI: <https://doi.org/10.1177/0706743717727240>

### España. Cataluña aprueba que el colectivo de enfermeras prescriba medicamentos

JANO.es, 3 de julio de 2017

<http://www.jano.es/noticia-cataluna-aprueba-que-el-colectivo-27958>

El Gobierno catalán quiere poner freno a la prohibición de que las enfermeras puedan prescribir fármacos. El consejero de Salud, Antoni Comín, presentó el viernes el proyecto de decreto que regulará que estos profesionales sanitarios puedan recetar medicamentos sujetos a prescripción médica. De este modo, el Ejecutivo presidido por Carles Puigdemont pretende dar respuesta al Real Decreto que el Gobierno aprobó en octubre de 2015.

La norma estatal, contra la que la Generalitat interpuso un recurso ante el Supremo, establece que es necesario que un médico haya determinado previamente qué medicamento

administrar a un paciente y el protocolo a seguir por parte de la enfermera, una limitación que ha generado el rechazo mayoritario de los profesionales del sector.

El decreto blindará jurídicamente "lo que ya pasa cada día" en los centros sanitarios de Cataluña, subrayó Comín, y permitirá a las enfermeras seguir prescribiendo productos sanitarios y medicamentos no sujetos a prescripción médica, pero también algunos fármacos que necesiten receta. Para ello, deberán hacer una formación específica, que aún debe determinar la Comisión de Práctica Asistencial.

Esta nueva estructura institucional dirigirá el despliegue de esta norma, estudiará qué ámbitos pueden necesitar una formación adicional y los protocolos que se deben seguir. La directora general de Ordenación Profesional y Regulación Sanitaria, Neus Rams, puso ejemplos de estos tres grupos: unos pañales de incontinencia son un producto sanitario, un fármaco antitérmico es un medicamento no sujeto a prescripción y la insulina de un diabético es un ejemplo de medicamento que necesita prescripción médica.

### Los requisitos para prescribir fármacos

En este último caso, las enfermeras podrán recetar siempre que partan de un diagnóstico médico, dispongan de la formación adecuada y sigan el protocolo, lo que hará que puedan ajustar la dosis más adecuada de insulina, en un ejercicio de "prescripción colaborativa" entre médicos y enfermeras. Aunque todavía no se ha detallado el tipo de formación que será precisa, Comín ha abierto la puerta a que las enfermeras deban cursar algunos créditos de másteres y ha recordado que la formación de este tipo deberán pagarla los propios profesionales.

El Consejo de Colegios de Médicos de Cataluña (CCMC) ha anunciado que presentará alegaciones al proyecto de decreto elaborado por el Departamento de Salud porque sostienen que no todas las enfermeras están formadas y capacitadas para recetar fármacos. En un comunicado, el CCMC, que recuerda que la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias (LOPS) establece que el diagnóstico y la propuesta de tratamiento es competencia del médico, considera que "la indicación por parte de enfermería de cualquier medicamento, esté o no sujeto a prescripción médica, requiere una formación básica y específica debidamente definida y acreditada". Según los médicos, esta condición "no queda garantizada al proyecto de decreto presentado" por el consejero Comín.

## Farmacia y Dispensación

### Argentina. Capacitan en Santa Fe a farmacéuticos para fomentar el uso racional de medicamentos

Mirada Profesional, 2 de agosto de 2017

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?npag=7&id=48572>

A través de la Red de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica, el Ministerio de Salud de esa provincia capacitó a profesionales de la farmacia en el manejo de sus tratamientos, evitando situaciones abusivas y garantizando un mejor resultado.

Entre los parámetros de la salud que marcan las entidades internacionales, el uso racional de los medicamentos es uno de los principales. Para eso, es necesario que los integrantes de la cadena de dispensa estén preparados para contener las necesidades de los pacientes, incluyendo a los farmacéuticos, que son los responsables de garantizar la calidad de los tratamientos que llegan a los hogares. Bajo este concepto, autoridades de Santa Fe realizaron una capacitación para los profesionales de la farmacia, para fomentar el manejo de los productos que se expenden en los mostradores.

Organizada por la Red de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica, la jornada se realizó en la localidad de Reconquista, y será el primer de cinco que se hagan en toda la provincia de Santa Fe, bajo la coordinación del Ministerio de Salud local. La misma está destinada a aquellos farmacéuticos que desarrollan su actividad en el sector privado, agrupados en el Colegio de Farmacéuticos de la 1ª Circunscripción y la Asociación del Norte de Farmacéuticos.

La capacitación fue dictada por docentes las docentes María Luz Traverso y Celina Lamas, de la Universidad Nacional de Rosario (UNR), que trabajan en la temática. Por su parte, la directora de la Red de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica, Elvia

Gómez, puso de relieve la significación de la calidad en el cuidado de la salud, definida por la Organización Panamericana de la Salud como "el grado en que los servicios de salud brindados al paciente incrementan la probabilidad de obtener los resultados deseados y reducen la probabilidad de resultados no deseados, dentro de un marcado nivel de conocimientos involucrando las actividades profesionales del farmacéutico".

En ese sentido, destacó que desde el área a su cargo, se "promueva, instale y desarrolle este concepto entre la población de farmacéuticos/as santafesinos para su aplicación en los procesos cotidianos de su actividad profesional".

Asimismo, Gómez sostuvo que "existe una subpoblación compuesta por profesionales que se dedican a la práctica privada (directores técnicos y farmacéuticos ayudantes de oficinas de farmacias comunitarias, droguerías y laboratorios)", y que en la actualidad "se proyecta esta actividad que permitirá introducir un concepto sumamente actual como es el de calidad y desarrollar herramientas que la hagan aplicable y medible en todos los procesos que se llevan a cabo diariamente".

En ese marco, desde el Ministerio de Salud de la provincia se propuso la planificación y realización de seminarios de Formación en Calidad para Profesionales Farmacéuticos a realizarse durante los años 2017, 2018 y 2019, dirigidos principalmente a los farmacéuticos que se desarrollan su profesión en la actividad privada.

En estos seminarios iniciados en Reconquista que se repetirán en cada nodo, se prevé el abordaje de un tema específico por año, correspondiendo al actual, las Preparaciones Magistrales y oficinales, en 2018 Indicación, y en 2019 Seguimiento Farmacoterapéutico, esperándose como producto final de estos

encuentros, conformar grupos de trabajo para la elaboración de Manuales de Buenas Prácticas en los temas aludidos.

### **Brasil y su transición hacia la farmacia asistencial**

*Mirada Profesional*, 21 de septiembre de 2017

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?id=48961>

Una investigación analizó el caso de tres farmacias de Brasil y su adaptación al modelo asistencial, con los retos que supuso para los profesionales farmacéuticos y las barreras que lograron superar

Durante la última década, Brasil se esforzó por dejar de considerar a la profesión farmacéutica como una cuestión administrativa e inició, especialmente desde el año 2009, una transición hacia una farmacia asistencial.

Con el objeto de indagar en torno a las perspectivas de los farmacéuticos comunitarios sobre este cambio, y descubrir las dificultades con las que se encuentra una farmacia, esta investigación documentó el proceso de integración de servicios en tres farmacias.

El trabajo, que contó con la participación de once farmacéuticos, detalló sus vivencias durante las tres etapas del proceso: previo a la integración (2012), cuando los servicios ya se habían documentado y estructurado y se acababan de implantar (2013), y finalmente, cuando ya se habían consolidado (2014).

Los servicios implementados en las farmacias participes del estudio incluyen una o más de las siguientes opciones:

-dispensación de medicamentos, con consejos para el uso apropiado de los fármacos -monitoreo de presión arterial, glucosa, peso e índice de masa corporal -revisión sistemática de la medicación -seguimiento farmacoterapéutico

De acuerdo a lo detallado por los farmacéuticos, el nuevo programa les brindó más herramientas para ayudar a sus pacientes, a facilitarles el acceso a información y consejos, lo que aumenta tanto la satisfacción de los farmacéuticos, que se sienten más útiles, como la de los pacientes.

En relación a las dificultades que tuvieron que afrontar los profesionales mencionaron que, sobre todo a inicio del programa, la falta de formación les hacía sentirse un tanto inseguros y cierta reticencia por parte de algunos pacientes, poco acostumbrados a identificar las farmacias como puntos de salud.

Sin embargo, estas dificultades son parte del pasado. Desde el 2014, luego de horas de práctica y formación, los farmacéuticos se sentían seguros de sus conocimientos y motivados para llevar a cabo los servicios asistenciales. Finalmente, todos los participantes coincidieron en que este nuevo modelo facilita el acceso a la sanidad a la población general y que reduce barreras de acceso a la medicación.

### **España. ¿Saben los pacientes percibir las ventajas de la farmacia asistencial?**

Alberto Cornejo

*El Global*, 15 de septiembre de 2017

<http://www.elglobal.net/farmacia/saben-los-pacientes-percibir-las-ventajas-de-la-farmacia-asistencial-DF1124621>

¿Son semejantes las valoraciones, expectativas o importancia que se le otorga a la farmacia asistencial a ambos lados del mostrador de una botica? ¿Sabe percibir el paciente las ventajas que le aportan servicios como el seguimiento farmacoterapéutico, como sí lo tiene en consideración el farmacéutico por sus mayores conocimientos sanitarios? ¿Se está ‘vendiendo’ bien, a ojos del usuario, el avance de la farmacia comunitaria?

Estas son algunas de las preguntas a las que pretendía dar respuesta una encuesta desarrollada por Antares Consulting a través de la participación tanto de farmacéuticos comunitarios (315, entre titulares y adjuntos) y pacientes (1.047), a fin de “contrastar” las opiniones de los clientes con lo que los farmacéuticos creen que opinan ante determinadas actuaciones profesionales: consejo farmacéutico, indicación farmacéutica de medicamentos sin receta, atención, disponibilidad de zonas de atención personalizada en la farmacia (ZAP), etc.

Pues bien, los resultados relevan cierta “brecha” entre las visiones a ambos lados del mostrador y que los farmacéuticos “no conocen suficientemente las opiniones, expectativas y necesidades de sus clientes”, las cuales “son menores de lo que piensa el farmacéutico”, tal como señaló Lluís Triquell, socio-director del Área de Bioindustria y Farmacia de Antares Consulting durante la presentación de esta encuesta-espejo en el marco de un reciente encuentro profesional organizado por Cofares en Santander.

Por ejemplo, una de esas diferencias se atisba en la importancia que se le otorga a uno de los espacios más ligados a la implementación y puesta en práctica de nuevos servicios en las boticas: la habilitación de zonas que garanticen la atención confidencial al usuario. En este sentido, el 95% de farmacéuticos encuestados se manifestaron “bastante o muy de acuerdo” respecto a que el paciente reclama y valora de forma positiva contar con este tipo de espacios. Sin embargo, ‘solo’ el 66% de los usuarios encuestados otorgaron esa misma importancia (casi 30 puntos porcentuales menos).

¿La justificación? “La mayoría de clientes aceptan el método tradicional, sobre todo, porque se encuentran con un diseño de farmacias pensado en un solo tipo de transacción; no se imaginan otra forma”, apuntan desde Antares Consulting. Por ello, “habría que replantear el lugar de encuentro entre farmacéutico y paciente, rediseñando las farmacias para que los servicios profesionales no pierdan valor”.

### **Consejo y seguimiento**

El consejo sanitario (con o sin dispensación mediante), así como el seguimiento farmacoterapéutico son unos de los puntales en los que diariamente se refleja el valor sanitario de las oficinas de farmacia. Ahora bien, ¿es correspondida esta implicación del profesional por los mejores resultados en salud de los usuarios que visitan estos establecimientos?

También en este sentido se apreciarían dos ‘realidades’. Si bien los usuarios valoran “bastante” el papel del farmacéutico en la prevención de enfermedades mediante el consejo profesional y/o

la recomendación de productos, no aprecian tanto esta función como los propios profesionales creen (o desearían). Incluso, un 13% de pacientes se posiciona “en desacuerdo” con el hecho de que se le pueda proporcionar ayuda en este aspecto. Incluso, este porcentaje de rechazo expreso se eleva al 21% respecto a actuaciones concretas como un posible seguimiento por parte del profesional.

En la valoración opuesta, apenas algo más de la mitad de encuestados (57%) se sitúa “bastante o muy de acuerdo” con el SFT, pero lejos del cerca de 90% de farmacéuticos que consideraban que el paciente tendría esta visión del servicio. “Si muchos pacientes no le ven el valor o no lo necesitan, queda mucho por hacer. Las habilidades de comunicación y el uso de herramientas de gestión son imprescindibles”, apunta como sugerencia este estudio.

Por todo ello, desde Antares se recomienda, lejos de desistir, seguir apostando por los servicios y, en especial, trabajar por su mayor visibilidad. Para ello, se considera fundamental “aumentar la proactividad en la propuesta y ponerlos en valor”. Más en concreto, el desarrollo de servicios personalizados para mayores, dado que “la franja entre 55 y 85 años ofrece grandes posibilidades en este campo”, apuntó el socio-director del Área de Bioindustria y Farmacia.

### Las farmacias de Francia tendrán retribución ‘mixta’ a partir de 2018 y pago por SFT

Alberto Cornejo

*El Global*, 27 de julio de 2017

<http://www.elglobal.net/farmacia/las-farmacias-de-francia-tendran-retribucion-mixta-a-partir-de-2018-y-pago-por-sft-YX1066908>

Las oficinas de farmacia de Francia contarán a partir de 2018 con un nuevo sistema retributivo que cuenta como principal novedad la introducción de una tasa por acto de dispensación complementaria al margen comercial, y el pago por parte de la Administración de ciertos servicios como el seguimiento y revisión de la medicación a pacientes mayores crónicos y polimedicados.

Sindicatos farmacéuticos galos —que en este país ostentan la capacidad de negociar estos conciertos— y la que sería Seguridad Social francesa (Medicare) firmaron el pasado 20 de julio este nuevo concierto económico para el periodo 2018-2022 (tras casi un año de negociaciones), el cual persigue desligar la rentabilidad de las farmacias de la dependencia exclusiva del margen comercial —neutralizando la bajada de precios de medicamentos— y atribuir, y recompensar, nuevas funciones de estos profesionales. “La Administración ha entendido la importancia de reformar nuestro sector”, ha declarado Guilles Bonnefond, presidente del sindicato USPO que ha firmado el texto (el otro principal sindicato, FSFP, se ha desligado de la firma por su oposición a lo pactado).

El Gobierno francés invertirá en torno a €280 millones en estos cambios retributivos para sus farmacias, de los cuales €215 estarán destinados directamente al abono de las nuevas tasas ligadas a la dispensación. En los próximos años, el acuerdo refleja un descenso progresivo del margen comercial a la par que se introduce (y se actualiza anualmente) una tasa complementaria por cada dispensación, variable según el tipo de medicamento implicado. Así las cosas, frente al margen único del 25% vigente actualmente, a partir de 2018 se establecen distintos tipos de márgenes según el precio del medicamento (ver gráfico).

## Nuevo modelo retributivo para las farmacias de Francia

Sistema mixto (margen más tasa por dispensación) y pago de servicios profesionales

Margen comercial					Tasa por dispensación			
Precio del medicamento de bajo coste	2017	2018	2019	2020	Tipo de dispensación según medicamento	2018*	2019	2020
Entre 0 y 1,91 euros	25,5%	11,0%	11,0%	11,0%	Para cualquier dispensación	—	0,51 €	0,51 €
Entre 1,92 y 22,9 euros	25,5%	20,7%	12,5%	6,5%	Dispensaciones especiales: hipnóticos, narcóticos, etc.	—	2,04 €	3,57 €
<b>Retribuciones por servicios/otras actuaciones profesionales:</b>					Multidispensaciones (más de tres medicamentos en el mismo acto)	—	2,04 €	3,57 €
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Seguimiento farmacoterapéutico y revisión de la medicación a pacientes crónicos mayores de 65 años y/o polimedicados (más de 5 tratamientos):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer año (inicio): 60 euros</li> <li>• Segundo año y siguientes: 30 euros (si se ha incluido nueva medicación) y 20 euros (en ausencia de nuevos tratamientos)</li> </ul> </li> <li>• <b>Participación del farmacéutico comunitario en equipos multidisciplinares de Atención Primaria: 280 euros al año (en 2018 y 2019)</b></li> </ul>					Dispensaciones con destino a pacientes mayores de 70 años y niños menores de 3 años	—	0,51 €	1,58 €
					* Por cuestiones técnicas, la tasa por dispensación se aplicará a partir de 2019, aunque el convenio establece una “cláusula de compensación” para farmacias que reduzcan ingresos al aplicarse el decrecimiento de márgenes desde 2018.			

Fuente: USPO.

El Global

La bajada más drástica se producirá en los medicamentos con un precio entre 0 y €1,91 PVL, cuyo margen comercial se situará en el 11%. Otro grupo de medicamentos (entre €1,91 y €22,9 PVL) verán reducido paulatinamente su margen comercial al 20,7 % en 2018, para seguir aminorando al 12,5% en 2019 y situarse en un 6,5 % en 2020. Mientras, el margen para los medicamentos entre 0 y €1,91 PVL se mantendrá lineal en el 11% en los años venideros. Para el resto de precios, los márgenes no se han modificado en el nuevo acuerdo (excepto los de coste superior a €1.500, cuyo margen fijo baja de €97,1 a €75,4, así como otras compensaciones que ya existían por ejemplo, ante dispensaciones “complejas”).

La bajada de márgenes tiene su contraprestación en la introducción de una tasa añadida por cada dispensación que realicen las farmacias, siendo éste modelo ‘mixto’ (margen más tasa) la principal novedad del nuevo convenio. Ahora bien, aunque el convenio entrará en vigor en enero de 2018, por “cuestiones técnicas” la introducción de estas tasas se producirá a partir de 2019, si bien el convenio recoge una “cláusula de compensación” para aquellas farmacias que vean reducir sus ingresos en 2018 como consecuencia de la aplicación desde este ejercicio de la reducción de márgenes. “Nos hemos asegurado que esta reforma no tenga ningún perjudicado”, apunta Nicolas Revel, director general del Medicare francés.

Ya en 2019, cada dispensación ‘tipo’ supondrá una remuneración para la farmacia de €0,51. Sin embargo, si la dispensación incumbe a medicamentos ‘especiales’ como pueden ser narcóticos o hipnóticos, la tasa por dispensación se eleva a los €2,04 para 2019 y €3,57 en 2020 y siguientes años. Esta es la misma compensación que recibiría la farmacia en el caso de “multidispensaciones” en un mismo acto (tres o más medicamentos). Por último, el convenio establece una última tasa de €0,51 en 2019 y €1,58 a partir de 2020 para aquellas dispensaciones de medicamentos a pacientes mayores de 70 años y menores de 3 años. Otra de las cuestiones a reseñar es que todas estas tasas son acumulativas entre sí, si se cumplen sus respectivas circunstancias.

### **Pago de nuevas funciones**

Otra de las novedades del nuevo concierto es la apuesta decidida de la Administración por el desarrollo y reconocimiento económico de servicios profesionales. Por ejemplo, se implantará un programa nacional de seguimiento farmacoterapéutico y revisión de la medicación a pacientes mayores de 65 años crónicos y/o polimedicados (cinco o más medicamentos). Las farmacias que participen en este futuro programa serán remuneradas con €60 por paciente asignado durante el primer año del seguimiento. Esta cifra bajará en los siguientes años a €30 anuales (si en ese tiempo se ha producido algún cambio o introducción de nuevos tratamientos) o €20 ante ausencia de nuevos tratamientos.

Asimismo, la Seguridad Social francesa también contempla remunerar con €280 anuales a aquellos farmacéuticos comunitarios que participen en equipos multidisciplinares auspiciados por la Administración en el ámbito de la Atención Primaria. Igualmente, se ha destinado un presupuesto de €2,5 millones para la puesta en marcha en las farmacias francesas de programas remunerados de cesación tabáquica, entrega de medicación en el domicilio, etc. Ahora bien, en estos casos,

todavía no se ha planteado una estrategia sobre cómo se articularán estas iniciativas.

Según recientes estudios, la rentabilidad de las farmacias francesas viene cayendo en picado como consecuencia de la bajada de los precios de los medicamentos. Los últimos análisis apuntan a un descenso medio en torno al 3% de la facturación en el último ejercicio. “El nuevo acuerdo garantiza que esto no vuelva a suceder”, afirma el presidente del sindicato firmante (USPO), Guilles Bonfond. No se opina igual el presidente del otro gran sindicato profesional galo (FSFP). Su presidente, Philippe Gauthier ha justificado su desvinculación de este acuerdo en que las nuevas condiciones, lejos de mejorar la rentabilidad de las boticas galas, harán perder en torno a €80 millones de al año al conjunto de la red. Respecto a 2018 (en el que se trabajará con márgenes más bajos sin aplicarse aún las tasas por dispensación), algunas farmacias “podrían ver caer un 30% su facturación”, vaticinan.

### **Italia liberaliza sus farmacias**

*Mirada Profesional*, 22 de agosto de 2017

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?e=a03c554b7c5eef036d0d7ec01a91093e&npag=0&id=48749>

En los últimos días, el senado italiano aprobó una ley que permite el ingreso sin restricción alguna de capital no profesional en la propiedad de las oficinas de farmacia.

La farmacia italiana cambia de modelo y permite el ingreso de capital no profesional, sin restricción alguna.

Mediante la "Ley de Competencia nacional" - que repercute en múltiples sectores - la botica italiana se aleja del modelo de farmacia mediterráneo, que compartía con España y se destaca por establecer que las farmacias sean controladas por farmacéuticos.

El texto de la nueva norma abre el juego al ingreso de capital no profesional en el ámbito farmacéutico, sin restricción porcentual alguna. El único requerimiento es que la dirección del establecimiento recaiga sobre un farmacéutico.

Durante el debate de la ley se intentó establecer un límite porcentual al ingreso de capital ajeno al profesionalismo farmacéutico, algo que finalmente fue desechado.

De acuerdo a la reseña del portal El Global, la única restricción, además de la dirección controlada por un farmacéutico, hace referencia a que esta propiedad de farmacia está vetada a médicos y personas con intereses en la industria farmacéutica, así como la prohibición de que un mismo propietario (como podían ser las cadenas) controlen más del 20 % de farmacias de cada zona/región sanitaria.

Marco Cossolo es el presidente de la máxima entidad farmacéutica italiana (Federfarma) y consultado sobre el ingreso de capital no profesional afirmó que “la farmacia ha sido peor tratada que otras profesiones, en las que sí se han establecido algunas limitaciones”, una medida que considera “diseñada contra la farmacia y en contra de los usuarios”.

Además, el directivo hizo referencia que la norma deja expuesta a las pequeñas farmacias ante un posible oligopolio; ya que, aunque se establezca ese límite de un 20 % de farmacias en manos del mismo propietario, podría darse el escenario en el que solo cinco empresas (cadenas) controlasen el cien por cien de la red de farmacias.

### **Uruguay empieza a vender marihuana estatal: quiénes pueden comprarla y a qué precio**

*Infoabe*, 19 de julio de 2017

<http://www.infobae.com/america/america-latina/2017/07/19/uruguay-empieza-a-vender-marihuana-estatal-quiénes-pueden-comprarla-y-a-que-precio/>

Uruguay comienza a vender marihuana producida bajo control del Estado en farmacias este miércoles, en el paso final para implementar una inédita ley que reguló el mercado del cannabis en el país sudamericano hace casi cuatro años.

El gobierno de Tabaré Vázquez, del Frente Amplio, anunció el inicio de la comercialización de marihuana en farmacias la semana pasada. Sin embargo, hasta el momento, la única información que se conoce es que serán 16 los comercios que distribuirán el cannabis en 11 departamentos.

El gobierno no logró acuerdos con grandes cadenas de farmacias que aseguraran la llegada del producto a todo el territorio y poder cumplir así con el espíritu de la ley aprobada a fines de 2013, durante la administración de José Mujica (2010-2015).

En total, 4.959 personas, según el último dato brindado por el Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA), se inscribieron para comprar la marihuana que se venderá en las farmacias.

La droga, producida por dos compañías privadas que fueron elegidas en un proceso de licitación pública, se distribuirá en envases de cinco gramos, informó en abril el secretario de la Junta Nacional de Drogas (JND), Diego Olivera, al anunciar la apertura del registro de consumidores legales de cannabis.

El lunes, la JND exhibió en su cuenta de twitter (@jnduruguay) la fisonomía de los envases de color blanco y azul, en los que distribuirá la droga para consumo con fines recreativos.

Llamadas "Alfa I" y "Beta I", en los envoltorios puede leerse "Cannabis variedad Alfa I. Híbrido con predominancia Indica" y "Cannabis variedad Beta I", con "predominancia Sativa", las dos versiones disponibles, así como los porcentajes de THC, la sustancia psicoactiva de la marihuana.

También incluye un apartado de "advertencias" sobre el riesgo del consumo de marihuana y "recomendaciones" para su uso.

El lunes, el IRCCA informó que el precio de venta de cada envase de cinco gramos será de 187 pesos, unos 6,6 dólares al cambio actual en el mercado local, lo cual establece el precio del gramo en los ya anunciados 1,30 dólares.

### **La última etapa**

La salida al mercado de la marihuana producida por privados en terrenos públicos bajo vigilancia y fiscalización estatal es la última de las tres etapas de la llamada Ley de Regulación del Cannabis en Uruguay.

La norma fue presentada como una estrategia de lucha contra las drogas introducidas ilegalmente al país, y habilita tres mecanismos para acceder al cannabis de uso recreativo: el autocultivo en hogares, el cultivo cooperativo en clubes y la compra de marihuana estatal previo registro del consumidor.

Para registrarse, el interesado debe residir legalmente en el país, lo que elimina la posibilidad de venta a turistas.

Según cifras oficiales, hay 63 clubes de membresía en funcionamiento, 6.948 autocultivadores y casi 5.000 consumidores en farmacias registrados oficialmente.

La discusión previa así como la puesta en marcha de la legislación ha estado rodeada de polémica en Uruguay, y desde la llegada de Vázquez al poder, en marzo de 2015, el proceso de instrumentación se vio enlentecido y la venta de la droga en farmacias se fue postergando.

Este miércoles, con la salida de los paquetes de marihuana al mercado, se terminará de cumplir la normativa promulgada en diciembre de 2013.

### **Uruguay. Quién puede comprar marihuana en Uruguay y otras 3 preguntas**

*Nación y Salud*, 21 de julio de 2017

<http://www.nacionysalud.com/node/9574>

Uruguay se convirtió en el primer país del mundo en legalizar el cultivo, producción y venta de marihuana para uso recreacional.

Desde este miércoles, 16 farmacias a lo largo del país sudamericano venden cannabis, culminando un proceso de 3 años y medio.

A fines de 2013, durante el gobierno del entonces presidente José "Pepe" Mujica, el Parlamento aprobó la ley 19.172, que establecía la venta de cannabis psicoactivo de uso no médico.

Previamente se habían implementado otros puntos de la ley, como la aprobación del autocultivo y de los clubes de cannabis.

Estas son las claves del último paso en este proyecto uruguayo pionero en el mundo.

#### **1. ¿Quién puede comprar?**

Para evitar el turismo vinculado a la marihuana, sólo los ciudadanos uruguayos (legales o naturales) que residen en el país pueden comprar cannabis en farmacias.

Además, es necesario ser mayor de 18 años e inscribirse en un registro oficial en locales del Correo nacional.

Según el Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA) de Uruguay, país donde habitan 3,4 millones de personas, hasta el 16 de julio se registraron 4.959 personas.

Para tener una referencia, hay 6.948 autocultivadores registrados y 63 clubes de cannabis, informa IRCCA.

Las personas registradas para comprar marihuana en farmacias no pueden integrar ninguna de las otras dos categorías.

El uso de la huella dactilar permite que los usuarios no tengan que presentar documentos al momento de comprar marihuana en farmacias. Previo control de la huella dactilar, los llamados "adquirentes" pueden comprar hasta 40 gramos de cannabis por mes para uso personal en las 16 farmacias que hasta el momento se encuentran adheridas.

## 2. ¿Cuánto cuesta?

Lo que se compra en las farmacias son "las flores de cannabis - cogollos- envasadas en estado natural, desecadas, sin moler ni prensar", informa IRCCA.

Cada envase tiene 5 gramos y tiene un precio de US\$6,5 fijado por el gobierno.

Por el momento, se venden dos variedades, denominadas "Alfa I" y "Beta I", que son híbridos de predominancia índica y sativa respectivamente.

Se venden dos variedades, denominadas "Alfa I" y "Beta I", que son híbridos de predominancia índica y sativa respectivamente. Según IRCCA, ambas contienen niveles bajos a medios de tetrahidrocannabinol (THC), el ingrediente activo natural que produce los efectos psicoactivos.

## 3. ¿Quién la produce?

La marihuana que se venden en las farmacias es cultivada, envasada y distribuida por dos compañías, Symbiosis e International Cannabis Corp, las cuales ganaron una licitación pública.

Estas cuentan con la autorización estatal y, como tal, pagan impuestos.

No obstante, el diario uruguayo El Observador informó que el Estado no obtiene ganancias de este proceso más que para el funcionamiento del IRCCA.

Con el ejemplo de Uruguay, otros países de América Latina han comenzado a analizar y cambiar sus regulaciones respecto a la marihuana.

## 4. ¿Por qué adoptaron esta política?

La idea detrás de la aprobación e implementación de la ley 19.172 es, según el gobierno, reducir el narcotráfico y evitar que los uruguayos se inclinen por consumir drogas duras.

"El problema no son las drogas, son los hombres y mujeres, y los vínculos sociales que se generan, con una sustancia, con sus pares y con la sociedad, eso es lo fundamental", dijo el exsecretario general de la Junta Nacional de Drogas de Uruguay Milton Romani, a la Agencia Efe.

Desde que Uruguay comenzó a aplicar estas políticas públicas, otros países principalmente de América Latina han comenzado a

analizar y cambiar sus regulaciones "prohibicionistas" respecto a la marihuana

Uruguay. **¿La farmacia uruguayana se compró un problema?** *Mirada Profesional*, 18 de agosto de 2017

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?id=48738>

En las últimas horas, los bancos (incluido el estatal) cerraron cuentas de farmacias que comercializan cannabis "obligados para no quedar aislados del sistema financiero internacional". Quedan tres farmacias que venden marihuana en Montevideo.

Los farmacéuticos uruguayos que eligieron comercializar marihuana se encontraron con algunos conflictos que no vislumbraban en el horizonte. En principio, los amontonamientos de gente (incluida la curiosidad periodística), lo cual no parece tan grave. Luego fueron las fallas en el sistema de registro de compradores, situación que pone a prueba el ánimo del profesional farmacéutico. Y ahora, la "novedad" de que los bancos están cerrando las cuentas de las farmacias que venden marihuana.

"La institución no mantendrá relaciones comerciales con las farmacias autorizadas a vender marihuana", sentenció al diario El Observador el presidente del Banco de la República Oriental del Uruguay (BROU). Así, varios bancos - incluido el estatal - no trabajarán con el plan diseñado por José Mujica para combatir el narcotráfico.

Desde el ámbito bancario justificaron la medida explicando que si ellos mantienen contacto con personas vinculadas a la comercialización de la droga en cuestión dejaría expuestos a los bancos que funcionan bajo la normativa federal de Estados Unidos.

Si las farmacias uruguayas desean continuar con la venta de cannabis deberán buscar otras alternativas al sistema financiero tradicional, como sucede en varias regiones de los Estados Unidos, donde el negocio se maneja mediante el dinero en efectivo.

La ley que permitió la comercialización de marihuana por cauces legales en las farmacias uruguayas choca con la normativa internacional que deben cumplir las instituciones financieras, buscando prevenir el lavado de activos y el financiamiento del terrorismo.

A un mes de iniciada la experiencia comienza a deshilacharse poco a poco. Días atrás el abogado de la Asociación de Farmacias, Pablo Durán, advirtió que en caso de no surgir una solución rápida optarían cesar la venta de cannabis.

Según reseña el portal La Diaria, el problema se registra especialmente en Montevideo, donde quedan sólo 3 farmacias ofreciendo el servicio. Las 12 que lo hacen en el interior del país, de momento, no han tenido problema.

Por estas horas, representantes de las farmacias que venden marihuana en Montevideo se reunieron con representantes de Presidencia para encontrar una solución al problema.

### Uruguay. Farmacias uruguayas reclaman mantener exclusividad en venta de marihuana

*Mirada Profesional*, 22 de septiembre de 2017, <https://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?id=48969>

El Centro de Farmacias de Montevideo rechaza que otro tipo de comercios reciba habilitación para comercializar cannabis.

El Centro de Farmacias de Montevideo solicitará una nueva reunión con autoridades del Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA) para reclamar que la venta de marihuana continúe siendo exclusiva para este tipo de comercios como lo establece la ley aprobada en 2013.

El representante legal de las tres farmacias que continúan vendiendo marihuana en Montevideo, Pablo Durán, dijo a El Observador que la gremial rechaza la propuesta del gobierno de permitir que otro tipo de empresas puedan comercializar esta droga y considera que se deben buscar mecanismos para que estas puedan operar a pesar de que los bancos se nieguen a tenerlos como clientes.

"La ley es clara en que deben ser específicamente las farmacias las que vendan la droga e incluso se les exige como requisito tener una habilitación de Salud Pública de dos años de antigüedad", señaló Durán. El abogado dijo que si los legisladores que votaron a favor de esta normativa tuvieron en cuenta que sean las farmacias las encargadas del dispndio al público general, entonces una modificación como esta se debería analizar en el Parlamento y no puede resolverse por decreto.

"Las farmacias quieren que se les dé una forma de operar, porque acondicionaron sus locales para poder vender. Parece injusto que

se deje a la farmacia", agregó.

El prosecretario de la Presidencia y director del IRCCA, Juan Andrés Roballo, anunció la semana pasada que el gobierno habilitará nuevos comercios para vender marihuana como forma de "mejorar las condiciones" del expendio y que "pueda llegar a los consumidores". Es que al momento cinco de las 16 farmacias que iniciaron la venta en julio decidieron dejar de hacerlo debido a que los bancos con los que operan comenzaron a cerrar sus cuentas.

Roballo había viajado la semana pasada a Estados Unidos junto con el presidente del Banco Central, Mario Bergara. La comitiva esperaba destrabar la venta de marihuana en Uruguay, ya que son normas de ese país las que no permiten a los bancos operar con clientes que venden cannabis. Sin embargo, los jerarcas volvieron con las manos vacías.

Durán dijo que las tres farmacias de Montevideo que siguen vendiendo están haciendo una "apuesta grande", dada la restricción bancaria que supone esa actividad, y aseguró que ninguna tiene previsto darse de baja.

Uruguay. **La venta en farmacias de la marihuana uruguaya se topa con los bancos** [Ver en Boletín Fármacos Agencias Reguladoras y Políticas 20;4 en Sección Políticas en América Latina](#)

Magdalena Martínez

*El País*, 1 de septiembre de 2017

[https://elpais.com/internacional/2017/08/30/america/1504051816\\_753316.html](https://elpais.com/internacional/2017/08/30/america/1504051816_753316.html)

## Utilización

### Los riesgos de la automedicación

*Diario Información*, 1 de agosto de 2017 <http://www.diarioinformacion.com/vida-y-estilo/salud/2017/07/26/riesgos-automedicacion/1920906.html>

¿Cuántos medicamentos tomas sin consultar con tu médico? Es posible que, como le pasa al 72 % de la población, ante un dolor de cabeza o de espalda, cuando aparece la fiebre o sufres dolor de estómago acudas al botiquín antes que a tu médico de cabecera. Esta actitud puede no ser peligrosa si es ocasional, pero convertirlo en un hábito puede conllevar un problema para tu salud. Por eso es conveniente saber cuándo es aceptable automedicarse y cuándo no.

La automedicación es la utilización de medicamentos por iniciativa propia sin ninguna intervención por parte del médico. Esto suele ocurrir a menudo con los medicamentos que no necesitan receta médica, ni prescripción. No obstante, aunque un medicamento sea de venta libre, y no sea necesaria la receta para su dispensación, no quiere decir que no sea inocuo para el cuerpo y no pueda resultar perjudicial en determinadas situaciones, ya que no deja de ser un medicamento. Por este motivo, en caso de cualquier duda se debe consultar al médico o farmacéutico.

Otro caso muy frecuente de automedicación sería con medicamentos que no necesitan receta pero que sí tienen que ser prescritos por un médico. En este caso la práctica es aún más desaconsejada. Un ejemplo sería la toma de antibióticos sin prescripción médica ante la sospecha de una infección. "Los antibióticos no se deben tomar nunca por propia iniciativa sin la supervisión de un médico", subrayan desde la Consejería de Salud del Gobierno de La Rioja.

Aunque la automedicación 'responsable', y durante un tiempo, puede ser conveniente si se utiliza para tratar síntomas menores, se trata de un hábito común en nuestra sociedad que no está exento de riesgos. En este sentido, el doctor Rafael Terán, especialista en medicina Interna de Hospital Universitario Quirónsalud Madrid explica que el principal riesgo de la automedicación son los efectos adversos secundarios a la toma de esta medicación de forma innecesaria.

### La resistencia a los medicamentos

"También puede pasar que un exceso de medicación en un momento no oportuno provoque que cuando realmente la necesitamos ya no haga el efecto deseado por tolerancia o resistencia (como puede ser el caso de los antibióticos)", alerta el experto, indicando que la automedicación más frecuente es con antibióticos, cuando además en la mayor parte de los casos

los cuadros infecciosos son producidos por virus y no por bacterias, por lo que la toma de estos no produce ningún tipo de beneficio.

Asimismo, se corre el riesgo de crear resistencias a estos antibióticos, lo que no sólo es un problema de la persona que los toma, sino poblacional, porque estas resistencias se transmiten de una persona a otra. Igualmente, apunta que otros fármacos de los que se abusa de forma muy frecuente son los ansiolíticos. "No debemos olvidar que son fármacos con efectos secundarios potencialmente muy graves, y que requieren de una indicación médica muy clara", apostilla Terán.

En concreto, la automedicación sin control médico o farmacéutico comporta una serie de riesgos para la salud que en la mayoría de los casos son desconocidos por los ciudadanos:

- **Toxicidad** tales como efectos secundarios, reacciones adversas y en algún caso intoxicación.
- **Falta de efectividad**, porque se utilizan en situaciones no indicadas. Por ejemplo, la toma de antibióticos para tratar procesos víricos contra los cuales estos medicamentos no son efectivos.
- **Dependencia o adicción.**
- **Enmascaramiento de procesos clínicos graves** y consecuentemente retraso en el diagnóstico y tratamiento.
- **Interacciones con otros medicamentos** o alimentos que la persona esté tomando. Puede haber una potenciación o una disminución del efecto del medicamento.
- **Resistencias a los antibióticos.** El uso excesivo de antibióticos puede hacer que los microorganismos desarrollen mecanismos de defensa delante de estos medicamentos de manera que dejan de ser eficaces.

#### En qué casos sí puedes automedicarte

Aunque siempre hay que hacerlo por un espacio de tiempo limitado, el especialista en medicina interna subraya que sí se puede automedicar una persona en aquellos casos en los que ya conoce de forma clara, y por antecedentes, la sintomatología. Además, siempre con medicación en la no sea necesaria la receta previa.

"Por ejemplo, cuando aparece una cefalea o dolor de cualquier tipo ya conocido por el paciente, se puede tomar medicación (analgésicos) ya prescritos previamente por el médico en una situación previa similar.

Sin embargo, "si es una sintomatología nueva por muy leve que sea siempre se debe de consultar previamente a su médico correspondiente", asevera el especialista del Quironsalud Madrid. En caso de duda subraya que "siempre" hay que consultar al médico o al menos al farmacéutico.

#### Las 'medicinas alternativas' aumentan hasta un 470% el riesgo de muerte en pacientes de cáncer

Manuel Asende

*El País*, 31 de agosto de 2017

[https://elpais.com/elpais/2017/08/30/ciencia/1504118737\\_744798.html](https://elpais.com/elpais/2017/08/30/ciencia/1504118737_744798.html)

"Plantas, vitaminas, minerales, probióticos, medicina ayurvédica, medicina tradicional china, homeopatía, naturopatía, respiración profunda, yoga, taichí, chi kung, acupuntura, quiropráctica, osteopatía, meditación, masajes, oraciones, dietas especiales, relajación progresiva, imagen guiada". El joven oncólogo estadounidense Skyler Johnson enumera algunos de los pseudotratamientos —sin ninguna prueba científica de su eficacia— a los que se encomiendan muchos pacientes de cáncer. Es la mal llamada medicina alternativa.

Johnson, de la Universidad de Yale (EE UU), acaba de poner cifras al daño que hacen estas pseudoterapias. Su equipo ha comparado los casos de 281 personas con cáncer que optaron por pseudotratamientos y las historias de 560 pacientes que sí confiaron en las armas de la medicina real: quimioterapia, radioterapia, cirugía y terapia hormonal. Los resultados ponen los pelos de punta. Las mujeres con cáncer de mama que se abrazaron a la medicina alternativa aumentaron su riesgo de muerte un 470%. Los pacientes de cáncer colorrectal compraron un 360% más de papeletas para morir al creer a ciegas en las prácticas pseudomédicas. Y los de cáncer de pulmón, con peor pronóstico en general, un 150%.

"Es importante que los oncólogos inviertan tiempo en hablar con sus pacientes, sobre sus creencias particulares", opina el investigador Skyler Johnson

"Un diagnóstico de cáncer te cambia la vida. Por desgracia, hay muchísima desinformación sobre el cáncer y sobre sus tratamientos demostrados. Es importante que los oncólogos inviertan tiempo en hablar con sus pacientes, sobre sus creencias particulares", opina Johnson. "Los pacientes interesados en las medicinas alternativas deberían ser advertidos del riesgo de muerte asociado a esta decisión", explica el oncólogo.

El estudio de Johnson y sus colegas es inusual, debido a la dificultad de acceder a datos fiables y a las reticencias de los pacientes a reconocer su adhesión a pseudomedicinas. Los científicos de Yale han sorteado estos obstáculos exprimiendo la Base de Datos Nacional del Cáncer de EE UU, identificando 281 casos de pseudoterapias entre 2004 y 2013. Para comparar, los investigadores buscaron dos pacientes de medicina auténtica por cada uno de *medicinas alternativas*. Los pacientes debían ser similares en cuanto a edad, tipo de cáncer, fase, estado de salud previo y seguro médico.

Las diferencias en los resultados de unos y otros podrían ser incluso mayores, según subraya Johnson. Su estudio, publicado en la revista especializada *Journal of the National Cancer Institute*, hace un seguimiento corto de los casos, de solo unos 5,5 años en promedio. "La mayor parte de los cánceres de nuestro estudio eran de mama y de próstata, que pueden tener historias muy largas de manera natural, antes de que una persona sufra un empeoramiento de la enfermedad, su diseminación y, consiguientemente, la muerte", señala Johnson.

Las personas que optan por las pseudomedicinas suelen tener más dinero y, paradójicamente, mayor nivel educativo. Además, el oncólogo destaca otros posibles factores de confusión. Las personas que optan por las pseudomedicinas suelen tener más dinero y, paradójicamente, mayor nivel educativo, dos rasgos asociados de manera general con una mayor supervivencia.

Asimismo, la base de datos utilizada clasifica a los pacientes en la primera fase del tratamiento, pero la experiencia clínica de Johnson le dice que muchas personas acaban acudiendo a la medicina real tras constatar el fracaso de las pseudoterapias.

Teniendo en cuenta estos factores, las diferencias entre el tratamiento y el pseudotratamiento serían todavía mayores. "El mensaje que hay que llevarse a casa es que es muy importante elegir cuanto antes la terapia convencional en cánceres que son curables", sentencia.

El equipo de Yale ha estudiado los cuatro tipos de cáncer más habituales en EE UU: de mama, de próstata, de pulmón y colorrectal. En el caso del tumor de próstata, las diferencias no son muy significativas. "En los tumores que sí son muy curables con terapias convencionales, como el cáncer colorrectal y el de mama, el riesgo de muerte se multiplica por casi cinco y por casi seis con terapia alternativa. Y, probablemente, subiría más si hubiera habido mayor seguimiento de los pacientes", resalta Miguel Martín, presidente de la Sociedad Española de Oncología Médica.

"En el caso del cáncer de próstata, tampoco sorprende mucho el dato porque ya sabemos que muchos cánceres de próstata se diagnostican en periodo asintomático, y muchos son poco agresivos y a lo mejor no precisan ningún tratamiento", continúa Martín, jefe del servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Gregorio Marañón, en Madrid. El epidemiólogo Esteve Fernández, presidente saliente de la Sociedad Española de Epidemiología, también aplaude el nuevo trabajo: "Es un buen estudio, publicado en una revista científica de primera línea, que muestra con claridad que las medicinas alternativas no sirven".

**¿Por qué la gente deja de tomar sus medicamentos? su costo es solo una razón** (*Why do people stop taking their meds? cost is just one reason*)

Katherine Hobson

NPR, 8 de septiembre de 2017

<http://www.npr.org/sections/health-shots/2017/09/08/549414152/why-do-people-stop-taking-their-meds-cost-is-just-one-reason>

Traducido por Salud y Fármacos

Según la última encuesta de salud de NPR-Truven Health Analytics, casi un tercio de las personas ha dejado de tomar un medicamento recetado, en algún momento, sin consultar con su proveedor de atención médica.

Y aunque el costo ciertamente influye sobre si las personas toman sus medicamentos y cómo lo hacen, en esta encuesta solo el 10% de las personas lo mencionaron para justificar su comportamiento. Una pregunta separada indagó si las personas que habían comprado una receta recientemente habían omitido al menos una dosis. Más de una cuarta parte dijo que sí.

Los problemas relacionados con dejar un medicamento sin consultar con un médico, saltarse dosis e incluso el hecho de empezar por no surtir la receta, se encuadran bajo el paraguas de falta de adherencia al tratamiento. Alrededor de la mitad de los medicamentos para enfermedades crónicas no se consumen según las indicaciones, según una revisión publicada en 2012 en

Annals of Internal Medicine. Se estima que el problema contribuye al aumento de las hospitalizaciones, muertes prematuras y tienen un costo económico de entre US\$100.000 y US\$289.000 millones anuales.

"Las implicaciones son importantes, no solo para el bienestar de esos pacientes sino para el sistema de atención médica en general", dice Bruce Bender, codirector del Centro para la Promoción de la Salud en National Jewish Health en Denver.

Como indican los resultados de la encuesta, no hay una sola razón por la cual las personas no consumen sus medicamentos de la forma prescrita, lo que significa que no hay una solución única.

"¿Qué motiva el comportamiento humano? El ángulo económico es solo una parte", dice Anil Jain, vicepresidente y director de informática de salud de IBM Watson Health, propietario de Truven Health. La encuesta sugiere que las personas que ganan al menos US\$100,000 por año tenían más probabilidades de informar que dejaron de tomar un medicamento o se saltaron una dosis que aquellos que ganaban menos.

Cuando se preguntó por qué dejaron de tomar un medicamento sin consultar con un médico, mencionaron los efectos secundarios (29%); una creencia de que no necesitaban el medicamento (17%); que se sentían mejor (16%); y que sentían que la droga no estaba funcionando (15%).

Bender cree que las personas, cuando se enfrentan con la decisión de tomar un medicamento, subconscientemente hacen un análisis de costo-beneficio. "En su cabeza consideran todos los factores, incluyendo los beneficios o lo que perciben como beneficios y los costos, incluyendo los efectos secundarios y el costo financiero", dice.

Y los beneficios pueden ser difíciles de medir. Las personas que toman medicamentos para enfermedades crónicas tal vez no sientan que sus medicamentos para la presión arterial o la estatina están funcionando porque no se sienten diferentes. "A muchas personas les gusta tener una sensación de alivio inmediato", dice.

Cuando se les preguntó por qué se saltaron una dosis del medicamento que les habían recetado, el 52% de los encuestados dijeron que lo olvidaron. Hay una serie de formas, desde cajas de pastillas de baja tecnología hasta aplicaciones de alta tecnología, de alertar a las personas cuando tienen que ingerir su dosis. Pero eso no resolverá los otros problemas. Las personas menores de 35 años, por ejemplo, tenían más probabilidades que las personas mayores de reconocer que habían omitido una dosis, y los que lo hicieron tenían más probabilidades de mencionar razones como la percepción de que el medicamento no estaba funcionando o que se sentían mejor.

Hacer que las personas tomen sus medicamentos de la forma que les han sido prescritos no ha sido fácil. En agosto, un estudio de personas con enfermedad cardíaca descubrió que una combinación de recordatorios electrónicos, incentivos financieros y apoyo social no afectaba la tasa de adherencia ni los resultados clínicos.

Bender dice que hay dos áreas que han demostrado ser prometedoras. Una de ellas es capacitar a los proveedores de servicios de salud para interactuar con los pacientes y hablar con ellos sobre sus medicamentos. "Se está alejando del enfoque paternalista de 'tómame esto' a 'trabajemos juntos y decidamos si debe empezar un nuevo tratamiento'", dice. Este modelo ha demostrado ayudar en pacientes con asma, por ejemplo. Usar textos y otra retroalimentación más allá de los recordatorios para alentar a los pacientes a tomar sus medicamentos también parece ayudar.

Los encuestados en esta ocasión, al menos, informaron sobre si habían surtido las recetas de medicamentos que habían recibido en los últimos 90 días, y el 97% afirmaron haberlo hecho. (Los estudios basados en los datos de prescripción en lugar de autoinformes han documentado que la proporción de prescripciones que no se surten es mayor). La pequeña minoría que no surtió la receta citó el costo como razón principal.

Los encuestados más jóvenes tenían más probabilidades de cotejar precios e intentar ahorrar dinero. Casi un tercio de las personas dijeron que averiguaron el costo del medicamento antes de surtir la receta, incluyendo el 64% de las personas menores de 35 años.

Entre ese mismo grupo de edad, más del 20% respondió que había comprado un medicamento fuera de los EE UU para ahorrar, y el 34% dijo que había usado cupones o reembolsos de compañías farmacéuticas para ayudar a cubrir los copagos. Los trabajadores más jóvenes son más propensos a utilizar planes de salud con deducibles altos que los hacen responsables de los costos, según Benefitfocus, una compañía de software de administración de beneficios.

Bender dice que es muy importante que las personas hablen con su proveedor de atención médica antes de suspender un medicamento que les haya sido recetado. Si los efectos secundarios o el costo son un problema, puede haber alternativas, dice.

Nota: Truven Health Analytics-NPR Health Poll se nutre de la Encuesta de Salud PULSE® de Truven Health Analytics, una encuesta multimodal (teléfono fijo, Internet) financiada independientemente que recolecta información de aproximadamente 80,000 hogares de los EE UU anualmente. Los resultados que se muestran aquí representan las respuestas de 3.003 participantes en la encuesta que fueron entrevistados del 1 al 15 de junio de 2017. El margen de error es de más o menos 1,8 puntos porcentuales.

**Nota del Editor de Salud y Fármacos:** Los médicos no siempre prescriben bien. Con frecuencia prescriben demasiado. Otras veces, por influencia o información engañosa de la industria prescriben medicamentos que tienen efectos secundarios severos. En estas ocasiones es mejor no seguir sus instrucciones. También puede suceder que el médico por olvido o no estar informado de otras medicinas que toma el paciente, o desconocer las interacciones con ellas, la nueva prescripción tiene efectos secundarios severos. En este caso también se debe dejar de tomar el medicamento hasta que se pueda consultar con el médico.

**Según Quest Diagnostics Analysis, la mitad de los estadounidenses mal utilizan los medicamentos prescritos** (*Half of Americans tested misuse their prescription medications, according to Quest Diagnostics Analysis*)

Quest Diagnostics, 6 de septiembre de 2017  
<http://newsroom.questdiagnostics.com/2017-09-06-Half-of-Americans-Tested-Misuse-Their-Prescription-Medications-According-to-Quest-Diagnostics-Analysis>

Traducido por Salud y Fármacos

Un nuevo examen de 3,4 millones de resultados de laboratorio para monitorear el consumo de medicamentos aporta amplia evidencia de que se consumen combinaciones peligrosas de medicamentos, incluyendo opioides / benzodiazepinas y heroína / fentanilo

La mayoría de los resultados de las pruebas efectuadas en pacientes que toman medicamentos recetados muestran signos de uso inadecuado de medicamentos, incluyendo combinaciones de medicamentos potencialmente peligrosos, documenta un nuevo análisis de una muestra grande de pruebas de laboratorio de Quest Diagnostics, el proveedor líder mundial de servicios de información diagnóstica.

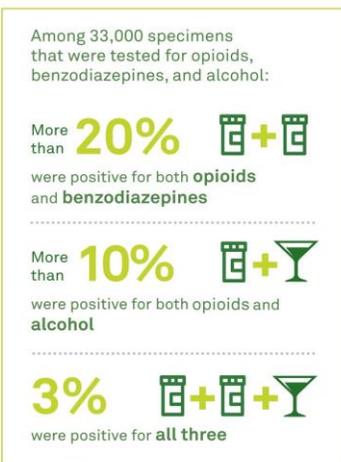
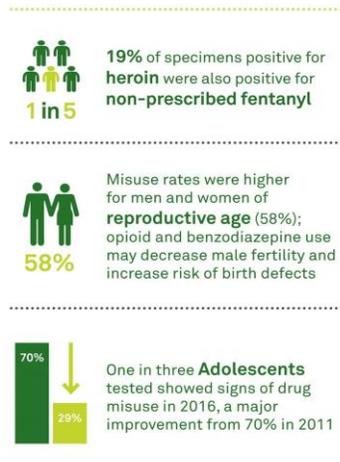
### Study Shows Majority of Patients Taking Prescription Medications Are Misusing Them

Quest Diagnostics Health Trends™ study examined 3.4 million de-identified results of laboratory tests performed by Quest Diagnostics between 2011 and 2016



**52%**

of Americans tested misused their prescription medications, compared to 63% six years ago



About Quest Diagnostics Health Trends™  
 Quest Diagnostics manages the largest private database of de-identified clinical laboratory data, based on 40 billion data points from clinical lab testing. From this data, the company derives clinically significant insights, published as Quest Diagnostics Health Trends™ reports, that inspire public health, policy makers and healthcare practitioners to take actions to improve the health of Americans. To see the full report, visit QuestPDM.com or QuestDiagnostics.com/HealthTrends  
 Media Contact: 1.973.520.2800



Un estudio muestra que la mayoría de los pacientes que toman medicamentos recetados los están utilizando mal: el estudio Quest Diagnostics Health Trends examinó 3,4 millones de resultados de pruebas de laboratorio anonimizadas realizadas por Quest Diagnostics entre 2011 y 2016

El estudio Quest Diagnostics Health Trends™ se basa en el análisis de los datos de laboratorio anonimizados de la compañía, que se cree que es una de las bases de datos más representativa a nivel nacional, que tiene información objetiva de los resultados de laboratorio de pacientes tratados con opiáceos y otros

medicamentos de uso frecuente. Los médicos solicitan servicios de laboratorio para ayudarlos a controlar a los pacientes en busca de signos de abuso o mala utilización de medicamentos recetados o productos ilícitos.

El informe, titulado "Mal uso de medicamentos recetados en Estados Unidos: información diagnóstica en la creciente epidemia de drogas", fue presentado hoy en la conferencia médica PAINWeek 2017, que se realiza entre el 5 y el 9 de septiembre en Las Vegas. El examen de 3,4 millones de pruebas de laboratorio para monitorear el consumo de medicamentos recetados realizadas por Quest Diagnostics entre 2011 y 2016 muestra una imagen clara de la epidemia de abuso de medicamentos recetados y los patrones peligrosos y potencialmente mortales de ese mal uso.

Para acceder al estudio y una descripción interactiva de datos, visite QuestPDM.com.

El estudio encontró que aunque la evidencia de uso indebido ha disminuido en los últimos años, el 52% de los resultados mostraron evidencia de posible uso indebido en 2016, sugiriendo que la mayoría de los pacientes tomaron sus medicamentos prescritos de manera inconsistente con las instrucciones de su médico. En comparación, en 2011, el 63% de los resultados fueron inconsistentes con las órdenes del médico.

"En los últimos años, el gobierno federal y estatal, las organizaciones clínicas, los defensores de la salud pública y los proveedores han lanzado campañas para educar al público sobre los peligros del uso indebido de medicamentos recetados, lo que hipotéticamente debería haber resultado en una tasa significativa de mejora. Sin embargo, nuestro estudio muestra que uno de cada dos estadounidenses a los que se han realizado pruebas para detectar el posible uso inapropiado de opiáceos y otros medicamentos recetados está potencialmente en riesgo", dijo el autor principal F. Leland McClure, PhD, MSci, F-ABFT, director de coordinación de la ciencia médica y asuntos médicos de Quest Diagnostics. "Este hallazgo es bastante impactante y habla de los desafíos de combatir la epidemia nacional de uso indebido de drogas".

### **Según los resultados de las pruebas, muchos pacientes consumen combinaciones potencialmente peligrosas de medicamentos**

El estudio también encontró patrones inquietantes de uso concurrente de drogas.

Entre más de 33,000 especímenes que se analizaron en 2016 para detectar opiáceos, benzodiazepinas y alcohol, más del 20% fueron positivos tanto para opiáceos como para benzodiazepinas, más del 10% fueron positivos para opiáceos y alcohol, y 3% fueron positivos para los tres.

Los opiáceos y las benzodiazepinas deprimen el sistema nervioso central. Cuando se combinan, pueden producir supresión respiratoria, insuficiencia cardíaca e incluso la muerte por sobredosis. Si bien los médicos pueden recetar los dos medicamentos juntos para algunos pacientes, esta práctica generalmente se considera arriesgada; en agosto de 2016, la FDA emitió una "advertencia en caja" sobre los opiáceos y las benzodiazepinas para alertar a los prescriptores sobre los peligros

del uso concurrente. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), más del 30% de las muertes relacionadas con los opiáceos también involucraron a las benzodiazepinas.

El estudio también encontró que en 2016 uno de cada cinco (19%) especímenes positivos para la heroína también fue positivo para el fentanilo de venta sin receta. El fentanilo es 50-100 veces más poderoso que la morfina. Cuando se combina con la heroína, el fentanilo aumenta el riesgo de muerte por sobredosis de drogas.

"La sobredosis accidental de medicamentos es un problema grave en Estados Unidos. Según nuestro análisis, muchos pacientes pueden estar en riesgo de sobredosis u otros efectos adversos para la salud causados por el uso concomitante de opiáceos, incluyendo el fentanilo y otras drogas como las benzodiazepinas", dijo Jeffrey Gudin, MD, asesor médico, Quest Diagnostics, y Director de Manejo del Dolor y Cuidados Paliativos, Englewood Hospital and Medical Center, Nueva Jersey. Las pautas de prescripción de opiáceos emitidas por el CDC en 2016 abogan por que se realicen pruebas en los pacientes que reciben prescripciones de opiáceos para controlar su posible uso indebido. Estas directrices también recomiendan limitar el consumo simultáneo de benzodiazepinas para evitar interacciones medicamentosas peligrosas. La vigilancia cuidadosa de los médicos prescriptores puede ayudar a neutralizar algunos de los riesgos para los pacientes que pueden desconocer los peligros de combinar estos y otros medicamentos".

### **Las tasas de uso indebido varían según la edad, pero el consumo de drogas por parte de los adolescentes está mejorando**

Los investigadores de Quest descubrieron que las tasas de uso indebido de drogas eran altas en la mayoría de los grupos de edad y en ambos sexos. Sin embargo, los adolescentes (10 - 17 años de edad) mostraron una mejora sorprendente, con una tasa de inconsistencia que se redujo de 70% a 29% entre 2011 y 2016.

Las tasas de uso indebido fueron incluso más altas en hombres y mujeres en edad reproductiva (58%) que en la población general de estudio (52%). Los hallazgos son significativos porque el uso de opiáceos y benzodiazepinas puede disminuir la fertilidad masculina y, si se toman durante el embarazo, aumentan el riesgo de defectos de nacimiento y otros problemas de salud.

Para acceder al estudio, incluyendo la metodología, las fortalezas y las limitaciones, visite QuestPDM.com.

### **Antibióticos: Argentina tiene el mayor consumo de la región y alertan por la automedicación**

Rosario Medina

Clarín, 17 de julio de 2017

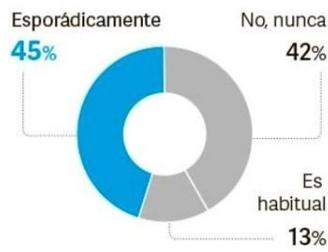
[https://www.clarin.com/sociedad/antibioticos-argentina-mayor-consumo-region-alertan-automedicacion\\_0\\_B1G18Rcr-.html](https://www.clarin.com/sociedad/antibioticos-argentina-mayor-consumo-region-alertan-automedicacion_0_B1G18Rcr-.html)

Llegó el invierno y las enfermedades respiratorias están a la orden del día. El nene empieza con fiebre, mocos y tos.

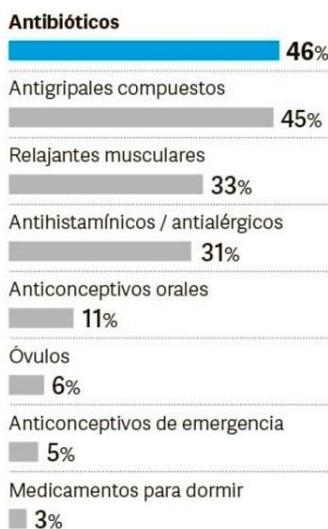
La mamá decide no esperar y va a la farmacia a comprar un antibiótico para combatir la enfermedad hasta que el chico se sienta mejor y en unos días ya vuelva a la escuela. Escenas como esta se repiten a diario y dejan en evidencia una combinación de problemas que existen en la Argentina. Por un lado, ocupa el podio de países con mayor consumo per cápita de medicamentos de la región, detrás de Brasil y Uruguay, según datos de la consultora Quintiles IMS a los que accedió Clarín. Pero, al analizar el consumo per cápita de los cinco antibióticos más vendidos en farmacias en estos cuatro países, Argentina ocupa el primer puesto, seguido por Uruguay, Brasil y Chile. Por otro lado, en nuestro país, los antibióticos encabezan la lista de los medicamentos que se compran sin receta, según surge de una encuesta realizada por la consultora D'Alessio IROL.

## Un hábito peligroso, en cifras

¿Compró sin receta medicamentos de venta bajo receta?



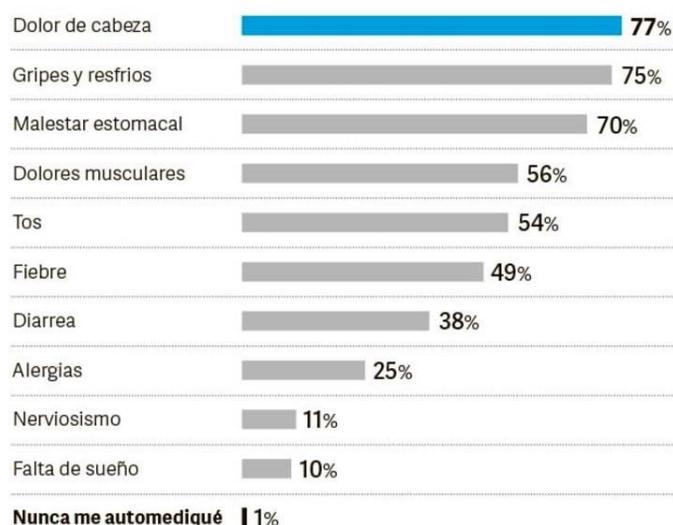
¿Qué medicamentos de venta bajo receta compró sin receta con más frecuencia?



¿Alguna vez se negaron a venderle por no tener receta?



¿Alguna vez se automedicó? ¿Para qué dolencias?



Fuente D'Alessio IROL

CLARIN

Además, según este último relevamiento, el 99% de los argentinos se automedica, lo que sería lógico si sólo consumieran remedios de venta libre. Pero no es así: muchos desconocen qué medicamentos necesitan receta, en especial si se vinculan con dolencias cotidianas. Los antibióticos (46%) y los antigripales compuestos (45%) son los dos medicamentos que encabezan la lista de remedios que las personas consultados admitieron comprar sin receta.

“El tema de los antibióticos es particular. Hay una legislación vigente, de 1969, que establece que tanto los psicotrópicos como los antibióticos deben venderse bajo receta archivada (esto es doble receta, una copia para el reintegro de la obra social y otra que queda archivada en la farmacia) y su incumplimiento está penado con hasta tres años de prisión. Con los psicotrópicos esto se hizo efectivo: a nadie se le ocurre ir a comprar uno sin receta. Pero con los antibióticos esto no pasó y muchas veces se venden sin receta”, explica Alejandra Corso, jefa del Servicio de Antimicrobianos del Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos del ANLIS-Malbrán. “Tenemos muy arraigada una cuestión cultural de pensar que son inocuos, que no son tóxicos”, agrega.

“Uno de los problemas es que los antibióticos se deben vender bajo receta archivada, pero muchos médicos omiten hacer el duplicado. El profesional hace la receta para que el farmacéutico reciba el reintegro y al paciente se le haga el descuento, pero no la copia que debería quedar archivada en la farmacia”, explica Laura Raccagni, coordinadora del Observatorio de Salud y Medicamentos de la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA).

“Otro inconveniente es que muchas farmacias no exigen la receta para dispensar. Y hay otra cosa: el paciente que va al médico demanda que la consulta termine con la prescripción de un medicamento”, añade. “Esto se exagera en los casos de papás que llevan a los chicos al pediatra: si le indica sólo vapor e ibuprofeno, el padre desespera”, ejemplifica.

“No hay controles. Se pide la receta para la obra social, pero nada más. Si no te importa el descuento, vas a cualquier farmacia y te lo venden, a pesar de que lo que establece la legislación. Es una ley que no se aplica”, explica Lautaro De Vedia, presidente de la Sociedad Argentina de Infectología. Pero también hay otros factores: “Los médicos, a veces, recetamos en más casos de los que lo merecen. El 80% de las faringitis en adultos son virales y por lo general les damos antibióticos”. Y explica que la tercera variable es la población: muchas personas compran sin receta.

El mal uso de antibióticos es un tema que genera preocupación a nivel mundial y es uno de los potenciales flancos débiles en cuanto a salud pública. La OMS alerta desde hace tiempo por la resistencia de algunas bacterias a los antibióticos y establece protocolos de uso de los diferentes grupos de medicamentos. Y también procura concientizar sobre su buen uso para evitar que de acá a algunos años, no queden antibióticos para dolencias que ahora parecen menores. Días atrás, el organismo emitió un alerta por la propagación de un tipo de gonorrea resistente a los antibióticos.

“Las bacterias ganaron la batalla. El gran auge de esperanza que nos dieron los antibióticos y que permitió un importante avance

de la medicina generó un concepto cultural de que son inocuos e inagotables. Pero son un recurso no renovable y las bacterias buscan mecanismos para adquirir la defensa contra los antibióticos, mecanismos de resistencia”, sentencia Corso. “En Argentina la azitromicina ya generó 25% de resistencia. Esto es, uno de cada cuatro tratamientos no va a ser efectivo. El antibiótico tiene impacto en la comunidad: necesitamos tener conciencia de eso”, explica Raccagni.

“Es complejo: ya hay tasas de resistencia de antibióticos para infección urinaria, en algunos casos de infecciones de piel, en los que las bacterias cambiaron los perfiles de resistencia. Debería adoptarse esto como una política de Estado y tomar cartas en el asunto”, enfatiza De Vedia.

Desde el Estado es paradójico que en 2009 se sancionara una ley para evitar el mal uso de los medicamentos de venta libre, que son de bajo riesgo para la salud, sacándolos de las góndolas de acceso al público para que sólo puedan ser dispensados por un farmacéutico. Sin embargo, nada se hizo aún para que se cumpla la ley que rige para los antibióticos y controlar su venta.