

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

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

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 21, número 4, noviembre 2018



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

Editores

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

Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y Uso Apropiado de Medicamentos 2018; 21(40)

Farmacovigilancia

Investigaciones

Temblores inducidos por fármacos Revue Prescrire, 2017; 27 (408): 750-756	1
No utilices el nuevo anticoagulante Apixaban (ELIQUIS) Worst Pills Best Pills Newsletter article, Junio de 2018	4
Ranibizumab, bevacizumab y aflibercept intravítreo: trombosis Revue Prescrire, 2017;37(405):509-511	6
Eventos adversos a medicamentos entre pacientes hospitalizados que pueden prevenirse: una revisión sistemática Gates PJ, Meyerson SA, Baysari MT, Lehmann CU, Westbrook JI	8

Solicitudes y Retiros del Mercado

Febuxostat. La FDA debería retirar del mercado el medicamento para la gota que rechazó dos veces. La agencia tiene evidencia abrumadora de que este medicamento aumenta el riesgo de muerte.	9
Vacunas. China ordena el retiro de vacunas del mercado extranjero a medida que se divulga el escándalo	9
Valsartán. Actualización de la información de los medicamentos con valsartán retirados del mercado AEMPS, 2 de agosto de 2018	10

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Enfermeros piden marcar medicamentos peligrosos para evitar riesgo para salud	11
Claritromicina: la FDA advierte que este antibiótico puede aumentar el riesgo de muerte Worst Pills Best Pills Newsletter, junio de 2018	12
Fluoroquinolonas. La FDA refuerza la información de seguridad sobre hipoglucemia grave y los efectos secundarios para la salud mental con antibióticos a base de fluoroquinolonas. Se requieren cambios en las etiquetas	13
Inhibidores de la SGLT2. La FDA advierte acerca de casos poco frecuentes de una infección grave del área genital con los inhibidores del SGLT2 para la diabetes	14

Reacciones Adversas e Interacciones

Se advierte a los pensionistas que no mezclen estatinas y remedios herbales	15
El COFB crea una guía sobre interacciones de fármacos cardiovasculares con alimentos	16
Apremilast: riesgo de suicidio Revue prescrire 2017; 35(405): 508	17
Benzodiazepinas: neumonía Revue Prescrire 2017; 37(405):507	17
Caracterización de las potenciales interacciones farmacológicas en pacientes de una unidad de cuidados intensivos en un hospital de tercer nivel de Bogotá Hernández M, Tribiño G, Bustamante C.	18

Precauciones

Consecuencias inesperadas del consumo de medicamentos de venta con receta	18
Benzodiazepinas. Expertos advierten que un medicamento de uso frecuente entre adolescentes es tan peligroso como los opiáceos y la heroína	19
Estatinas. El uso de estatinas se vinculó a miositis inflamatoria idiopática	20
Insulina. Relacionan la insulina con un mayor riesgo de fracturas en diabetes tipo 2	21
Metamizol. Ingleses mueren tras consumir Nolotil, un analgésico español	21
Mioclonías inducidas por salbutamol	22

Otros temas de farmacovigilancia

Un nuevo obstáculo grave para CRISPR: según dos estudios, las células editadas podrían causar cáncer	23
Las muertes por Humira ponen a AbbVie en el radar de la FDA	24
Soluciones de hidroxietil-almidón: conclusiones de la revisión realizada AEMPS, 4 de septiembre de 2018	25
Alarma por la seguridad de los probióticos comerciales	25
Alimentos engañosos	26
Una extraña seducción	27
Por qué las apariencias de los medicamentos importan	27

Prescripción, Farmacia y Utilización

Investigaciones

¿Puede confiar en los medicamentos que le receta el médico? Lexchin J, Cosgrove LA	29
Dolor nociceptivo de intensidad moderada en adultos. Tratamientos de primera elección Revue Prescrire 2017; 37 (405): 533-537	30
Farmacoterapia en personas mayores Goiuri Uribe Bengoa, Irantzu Gandarias Zárraga	33
¿Fármacos contra el Alzheimer sin evidencias científicas robustas? No, gracias. Basta de falsas esperanzas y erróneas prioridades. Nmurcia	34
Prevención primaria de enfermedades cardiovasculares Revue Prescrire 2017; 37(408):774	36
Ácidos grasos omega 3 para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al	37
Melanoma Avanzado Revue Prescrire 2017;37 (408)772-3	38
Ataluren (Translarna) y la distrofia muscular de Duchenne Revue Prescrire 2017; 37(408):726-730	38
Bevacizumab (AVASTIN®) para el tratamiento de primera línea de ciertos tipos de cáncer pulmonar Revue Prescrire 2017; 37(402):254	42
Brivaracetam (Briviact®) y crisis comiciales parciales Revue Prescrire 2017; 37(404): 412-3.	43
Daratumumab (darzalex®) en monoterapia en el mieloma múltiple en recaída y refractario Revue Prescrire 2017; 37(405):491-493	44
Estimulantes para el TDAH en niños: revisado Therapeutics Letter 110, enero - febrero 2018	46
Deprescribiendo Inhibidores de la Bomba de Protones Therapeutics Letter 111, Marzo - Abril 2018	47
Un paso más... Una nueva GPC para ayudar a los médicos en la deprescripción de IBP Mª Teresa Martínez Ibáñez	49
Infecciones y uso de antimicrobianos en Latinoamérica Roxana Tabakman	51
Consideraciones para la implementación efectiva de planes nacionales sobre la resistencia antimicrobiana. SouthCentre	53
Mecanismos de gobernanza global para mantener los esfuerzos globales contra la resistencia antimicrobiana SouthCentre	53
La revisión Cochrane de la vacuna contra el VPH fue incompleta e ignoró evidencia importante de sesgo Ver en Boletín Fármacos: Ética y Ensayos Clínicos, bajo Ensayos Clínicos, Investigaciones Lars Jørgensen, Peter C Gøtzsche, Tom Jefferson	53
Patrones de prescripción de fármacos antiparkinsonianos en un grupo de pacientes de Colombia, 2015 Machado-Alba JE, Calvo-Torres LF, Gaviria-Mendoza A, Castrillón-Spitia JD.	54
Utilización de dos antibióticos genéricos en un hospital de tercer nivel en Bogotá López JJ, Cortázar Y, Acosta Á, Vargas-Peláez CM, Rossi F.	54

Prescripción

La aprobación de los tratamientos contra el cáncer se ha acelerado, pero ¿a qué costo? Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá	54
Prevención y control del cáncer en el contexto de un enfoque integrado WHA, Punto 15.6 del orden del día, 31 de mayo de 2017	55
Los efectos secundarios de los antibióticos en niños ocasionan anualmente casi 70.000 visitas a emergencias	55
La pastilla diaria de aspirina para prevenir infartos no siempre sirve	56
El impulso a la bedaquilina	56
Para llegar al meollo de la depresión no tratada	57
Guía para la deprescripción de benzodiazepinas para el tratamiento del insomnio	58
NICE no apoya el uso de Perjeta (Roche) después de la cirugía por cáncer de mama	59

Información distorsionada sobre medicamentos para la presión arterial: por qué un grupo está tratando de depurar la literatura Ver en Boletín Fármacos: Ética, Derecho y Ensayos Clínicos 21(4) bajo Ética en Integridad de la Ciencia y de las publicaciones	59
Vacunas. ¿Es injusto deshacerse de las familias que dudan sobre las vacunas? Definitivamente... pienso	60
Vitamina D: Sin beneficios para el embarazo, ni el crecimiento fetal o infantil	61
La supercomputadora Watson de IBM recomendó tratamientos contra el cáncer "inseguros e incorrectos", muestran los documentos internos	62
Farmacia	
Propuesta de contenidos específicos en Atención Farmacéutica	65
Inmunización y cribados 'tiran' de la farmacia asistencial en Europa	65
En el mundo, el "modelo Farmacity" distorsiona el acceso y el precio de los medicamentos	66
Estrategias para mantener a los pacientes con insuficiencia cardíaca en casa	67
Cuidados de apoyo: la otra transición de la IC	68
Argentina. Ante el silencio de Vidal, los distritos se ponen al frente de la lucha contra Farmacity Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Políticas en América Latina	69
Argentina. Lisandro Bonelli; "¿Por qué le decimos no a Farmacity? Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Políticas en América Latina	69
Argentina. Jorge Lanata desnudó la mentira de Quintana y las acciones de Farmacity Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Políticas en América Latina	69
Argentina. Ya son cien los municipios bonaerenses que rechazan la llegada de las farmashopping	69
Bélgica. Farmacéutico de familia: un nuevo servicio de los farmacéuticos comunitarios belgas	70
Chile. Laboratorios acusan que principales farmacias venden medicamentos al triple del original	71
España. La OCU critica la mala atención de las farmacias	72
España. Madrid: el Consejo de Gobierno da el "ok" a la nueva Ley de Farmacia	72
Francia. Farmacéuticos demandan a E. Leclerc por publicidad engañosa	73
Utilización	
Miles de niños en EE UU reciben medicamentos psiquiátricos sin garantías	74
Los centros de control de intoxicaciones de EE UU reciben informes de exposición pediátrica a medicamentos para el TDAH	74
AARP: el 70% de los adultos que toman medicamentos para la demencia los toman más tiempo del apropiado	74
A pesar del aumento de las superbacterias, el informe documenta un uso exagerado de antibióticos en la industria porcina	75
Y ahora, ¿qué hago con los medicamentos que sobraron? Un estudio encontró que los colombianos no saben cómo deshacerse de los fármacos en desuso.	77
Producción pecuaria y emergencia de antibiótico resistencia en Colombia: Revisión sistemática	78

Farmacovigilancia

Investigaciones

Temblores inducidos por fármacos

Revue Prescrire, 2017; 27 (408): 750-756

Traducido por Salud y Fármacos

Puntos Principales

- Los temblores se definen como movimientos involuntarios, rítmicos y oscilatorios. Los temblores en reposo, que se producen cuando los músculos están relajados, se diferencian de los temblores cinéticos, que se producen durante la contracción muscular. Los temblores también se caracterizan por la localización, la amplitud y la frecuencia de los movimientos. Los temblores pueden producir discapacidad funcional y alterar la vida de los pacientes.
- Normalmente los temblores cinéticos consisten en temblores fisiológicos exacerbados por factores que aumentan la actividad simpática, incluyendo emociones y la sensación de frío, o de temblores esenciales, donde los antecedentes familiares están presentes entre el 30% y 70% de los casos. Varios trastornos neurológicos también pueden producir temblores cinéticos.
- La enfermedad de Parkinson y otros síndromes parkinsonianos son las principales causas de temblores en reposo.
- Los fármacos pueden producir temblores en reposo y cinéticos. Algunos fármacos pueden producir diferentes tipos de temblores. Muchos informes publicados obvian mencionar el tipo de temblor. Generalmente los temblores inducidos por fármacos son reversibles tras la retirada del fármaco o la reducción de la dosis. Con algunos fármacos, el inicio de los temblores puede ser un signo de sobredosis. Con otros fármacos, los temblores se producen tras la retirada abrupta del fármaco. Los factores que aumentan el riesgo de temblores inducidos por fármacos pueden estar relacionados con el paciente (incluyendo la edad y trastornos subyacentes que producen temblores) o bien con fármacos (incluyendo la dosis).
- Numerosos medicamentos, especialmente fármacos psicotrópicos, pueden producir temblores. Neurolepticos empleados como antipsicóticos, antieméticos o antihistamínicos pueden desencadenar un síndrome parkinsoniano. Los antidepresivos, el litio, el ácido valproico, y las anticolinesterasas pueden producir temblores. Los fármacos simpaticomiméticos, incluyendo los broncodilatadores agonistas beta-2, pueden exacerbar los temblores fisiológicos. Los temblores provocados por algunos fármacos, incluyendo los inmunosupresores, se deben a su neurotoxicidad.
- Una vez identificado el fármaco causante, debe reevaluarse su balance riesgo-beneficio. Cuando es factible, la retirada del fármaco muchas veces produce una mejora.

Los temblores se definen como movimientos involuntarios, rítmicos y oscilatorios. Se caracterizan por un inicio en reposo o durante la contracción muscular, así como la localización, la amplitud y la frecuencia de los movimientos. Los temblores son más frecuentes en ancianos. A menudo la causa subyacente es difícil de identificar. Pueden estar implicados varios factores, incluyendo un aumento de la actividad simpática, los antecedentes familiares, y los trastornos neurológicos [1,2].

Muchos fármacos pueden producir temblores. Realizamos una búsqueda bibliográfica sobre los mecanismos subyacentes y los fármacos implicados.

A veces un signo de sobredosis o retirada

Diferentes fármacos producen temblores en reposo o cinéticos [2]. Algunos fármacos pueden producir diferentes tipos de temblores [2-4]. Normalmente los temblores se revierten tras algunas semanas o meses de la retirada del fármaco o la reducción de la dosis [3,5-7], pero puede ser solo una mejora parcial [6,8]. Con algunos medicamentos, como levotiroxina, el inicio de los temblores es un signo de sobredosis [3,9]. Con otros fármacos, los temblores se producen tras la retirada abrupta del fármaco (efecto retirada) [3].

El riesgo de temblores es mayor en ancianos, así como en casos de enolismo crónico, o en individuos con trastornos neurológicos, como la enfermedad de Parkinson, que pueden producir temblores [10-12]. Con frecuencia el rol de un fármaco es difícil de distinguir de otros factores [6].

Varios mecanismos, muchas veces poco comprendidos

Los mecanismos subyacentes a los temblores inducidos por fármacos son diversos y en ocasiones están entrelazados. Con frecuencia los tipos de temblores atribuidos a un fármaco específico no se mencionan en la literatura, y se desconoce el mecanismo [3,13].

Muchos fármacos pueden desencadenar o agravar un síndrome parkinsoniano, y uno de sus síntomas son los temblores. Un posible mecanismo es un desequilibrio entre los sistemas dopaminérgicos y colinérgicos a nivel cerebral, con un predominio de la actividad colinérgica [3,4,11,14-16]. Otros fármacos exacerban los temblores fisiológicos al interferir con varias sustancias que afectan al sistema nervioso simpático, incluyendo la adrenalina, la norepinefrina, la dopamina y la serotonina [1-3,17,18]. Algunos fármacos conllevan un riesgo de neurotoxicidad o encefalopatía, siendo los temblores una manifestación de la misma [3].

Neurolepticos, antidepresivos y litio

Muchos fármacos psicotrópicos pueden producir temblores. Los neurolepticos empleados como antipsicóticos pueden producir síntomas extrapiramidales, incluyendo síndromes parkinsonianos, que se manifiestan como temblores. A menudo estos síntomas se producen varias semanas o meses tras el inicio del tratamiento. Muchas veces son reversibles tras la retirada del fármaco o la reducción de la dosis. En ocasiones desaparecen a pesar de continuar con el uso del fármaco [3,19]. Los neurolepticos atípicos se ven implicados con menos frecuencia. En ensayos clínicos, se notificaron temblores en el 5% de los pacientes tratados con olanzapina en comparación con el 14% con haloperidol [20-22]. Los neurolepticos antagonizan el

sistema dopaminérgico central, particularmente al bloquear los receptores de dopamina D2 [3].

Neurólépticos empleados como antieméticos:

metoclopramida, metopimazina y domperidona. Algunos neurólépticos, como la metoclopramida, la metopimazina y la domperidona, se emplean como antieméticos con más frecuencia que como antipsicóticos. Presentan los mismos efectos adversos que los neurólépticos empleados como antipsicóticos [11,14,19,23,24].

Metoclopramida puede producir síndromes parkinsonianos, especialmente en ancianos. Normalmente se producen en los 3 primeros meses de tratamiento y generalmente disminuyen tras la retirada del fármaco. En algunos casos, se ha notificado que la metoclopramida ha revelado un estadio inicial de la enfermedad de Parkinson [3,25]. Un estudio examinó 126 casos de síntomas extrapiramidales asociados con domperidona registrados en la base de datos francesa de farmacovigilancia entre 1985 y 2015. Cuarenta y un pacientes presentaron un síndrome parkinsoniano, siete pacientes experimentaron una exacerbación de la enfermedad de Parkinson, y 22 pacientes presentaron temblores. En aproximadamente un 75% de los casos, los síntomas se produjeron en las primeras 24 horas tras la dosis de domperidona (cuando se conocía el tiempo de inicio) [14].

Antihistamínicos. Algunos neurólépticos empleados como antihistamínicos pueden producir temblores [3,24]. Flunarizina, un neuróléptico con propiedades antihistamínicas, está autorizado para la prevención de la migraña. Puede producir síndrome parkinsoniano, y por tanto temblores, especialmente en ancianos, entre varias semanas y meses tras el inicio del tratamiento. También se han notificado temblores aislados. Normalmente los trastornos mejoran algunas semanas o meses después de retirar el fármaco. A veces la flunarizina revela o agrava la enfermedad de Parkinson [3,7,26,27]. Los temblores también se han notificado con otros antihistamínicos no neurólépticos, incluyendo la desloratadina [3,28,29].

Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la fluoxetina presentan efectos serotoninérgicos. También es el caso de los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina como la venlafaxina. Estos fármacos pueden exacerbar los temblores fisiológicos [1,3,17,30]. A veces los temblores son un signo de un síndrome serotoninérgico. Este síndrome rara vez es severo y mejora muy rápidamente, pero pueden producirse complicaciones graves, como hipertermia severa, crisis comiciales e incluso la muerte. El síndrome serotoninérgico es el más frecuente debido a las combinaciones de varios fármacos con efectos serotoninérgicos. Algunos casos se han atribuido a un único fármaco, a menudo en el contexto de una sobredosis [17]. Los ISRS también pueden producir temblores asociados con síndromes parkinsonianos, especialmente en ancianos. Estos trastornos son menos frecuentes que con los neurólépticos. Se ha notificado el agravamiento de los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson, y su resolución varias semanas después de la retirada del fármaco [4,10,19].

Antidepresivos tricíclicos, agomelatina y mirtazapina. Los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina pueden

desencadenar un síndrome serotoninérgico y exacerbar los temblores fisiológicos [1,2,17]. También se han notificado temblores con agomelatina y mirtazapina [3,31,32].

Litio. Litio es el tratamiento estándar para el trastorno bipolar. La mayoría de sus efectos adversos están estrechamente relacionados con su concentración plasmática, incluyendo los trastornos neurológicos como los temblores. El litio posee actividad serotoninérgica [3,9,17,33,34]. El temblor fino de las manos es frecuente y normalmente se produce a una concentración plasmática de litio dentro del rango terapéutico, ya sea de forma transitoria al inicio de tratamiento, o más tarde tras su uso a largo plazo. A veces los temblores desaparecen cuando se reduce la dosis [3].

La sobredosis de litio puede producir temblores de mano de gran magnitud, a menudo asociados con otros signos como trastornos de la coordinación, espasmos faciales y calambres musculares. La retirada del fármaco o la reducción de la dosis resulta esencial en dichos casos [3,9,34].

Antiepilépticos. Los temblores son efectos adversos de muchos antiepilépticos [3,35]. El ácido valproico exacerba los temblores fisiológicos [1,2]; a menudo los temblores se asocian con incrementos excesivamente rápidos de la dosis al comienzo del tratamiento [3,36]. Los síndromes parkinsonianos raramente se notifican, pero a veces afectan a pacientes jóvenes. El tiempo hasta el inicio oscila entre varios meses a varios años después del inicio del tratamiento con ácido valproico, y son reversibles unas semanas o meses después tras la retirada del tratamiento [3,5].

La pregabalina es un antiepiléptico análogo al ácido gamma-aminobutírico (GABA). En ensayos clínicos, los temblores se produjeron en el 2,4% de los pacientes tratados con pregabalina en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con placebo [37,38].

La lacosamida también se ha visto implicada. En los ensayos clínicos, los temblores se han notificado en aproximadamente el 7% de los pacientes tratados con lacosamida en comparación con el 4% de los tratados con placebo [3,39].

Síndrome de retirada de benzodiazepinas. La retirada abrupta del tratamiento con benzodiazepinas puede producir un síndrome de retirada, en ocasiones acompañado de temblores [3,40].

Anticolinesterasas. Anticolinesterasas como donepezilo y rivastigmina pueden producir o agravar síndromes parkinsonianos y temblores [15,41,42]. En un ensayo comparativo con aproximadamente 500 pacientes con Parkinson y demencia, los temblores se notificaron en aproximadamente el 10% de los pacientes en el grupo de rivastigmina en comparación con aproximadamente el 4% en el grupo placebo. Aproximadamente el 2% de los pacientes en el grupo de rivastigmina abandonó el ensayo debido a temblores severos (ninguno con placebo) [15]. Estos trastornos se relacionan con efectos colinérgicos de estos fármacos. El riesgo aumenta durante la terapia combinada con neurólépticos. Con frecuencia la retirada de las anticolinesterasas conduce a la desaparición de los temblores [15].

Estimulantes a nivel cardíaco. Varios estimulantes a nivel

cardíaco, como la adrenalina, la dobutamina e la isoprenalina, se emplean para el tratamiento de urgencia y presentan propiedades simpaticomiméticas. Estos fármacos pueden exacerbar los temblores fisiológicos [1,3,18].

Bloqueantes de los canales del calcio y trimetazidina. En ocasiones los bloqueantes de los canales del calcio producen síndromes parkinsonianos, principalmente en forma de temblores en reposo. Los síntomas son reversibles en el plazo de unas semanas tras la retirada del fármaco [43,44].

Trimetazidina se relaciona estructuralmente con flunarizina. No debería emplearse para el tratamiento de la angina. Puede provocar o agravar síndromes parkinsonianos y temblores en reposo. Los trastornos normalmente se producen varios meses o años tras el inicio del tratamiento y son reversibles varias semanas o meses después de la retirada del tratamiento. Se ha notificado la persistencia de temblores en reposo o de síndromes parkinsonianos en algunos casos [8,45,46].

Antiarrítmicos. Algunos antiarrítmicos presentan efectos adversos neurológicos que incluyen temblores. Con la amiodarona, el principal factor de riesgo conocido es la duración de la exposición. Con flecainida, a menudo los trastornos son transitorios y mejoran cuando se reduce la dosis [3,47].

Agonistas beta-2 y otros fármacos para el asma y el EPOC. Simpaticomiméticos agonistas beta-2 como el salbutamol, que se emplean como broncodilatadores en el asma y el EPOC, pueden provocar temblor cinético fino en las extremidades [2,3,18,48].

Teofilina es una xantina con propiedades broncodilatadoras. Es un estimulante del sistema nervioso central. A veces los temblores cinéticos son un signo de sobredosis [2,3,48].

Se han notificado temblores con montelukast, un antagonista del receptor de leucotrienos empleado para el tratamiento del asma, y con roflumilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 4 empleado para el EPOC [13,48].

Fármacos para dejar de fumar. Bupropión, (amfebutamona), una anfetamina, puede producir temblores cinéticos debido a la estimulación del sistema nervioso central. Posee efectos serotoninérgicos y también puede provocar síndrome serotoninérgico. También se han notificado temblores por sobredosis con vareniclina y con la terapia de sustitución de nicotina [1-3,17,18,49-52].

Fármacos para la dependencia del alcohol: baclofeno y disulfiram. Se han notificado temblores con baclofeno, un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA), fuera del contexto de la retirada del consumo de alcohol [3,12,53].

Disulfiram produce encefalopatía tóxica reversible en aproximadamente en el 2% de los pacientes. Los temblores cinéticos son uno de los síntomas [3,12].

Otros simpaticomiméticos. Varias sustancias con propiedades simpaticomiméticas pueden producir temblores. Entre ellas se incluyen: las anfetaminas como el metilfenidato (empleado para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad), el modafinilo (empleado en narcolepsia), y los vasoconstrictores como la

efedrina (empleado como descongestionante ORL) [3,18,52].

Opioides y nefopam. La exacerbación de los temblores fisiológicos es uno de los síntomas del síndrome de retirada de los opioides [1-3,54]. Algunos opioides, incluyendo el dextrometorfano, presentan propiedades serotoninérgicas que puede producir síndrome serotoninérgico y temblores [17].

Nefopam se considera un analgésico no opioide de acción central con un mecanismo de acción poco comprendido. Presenta efectos simpaticomiméticos y serotoninérgicos y puede producir temblores [3,55,56].

Fármacos oncológicos e inmunosupresores. Muchos fármacos oncológicos e inmunosupresores, incluyendo el tacrolimus y la ciclosporina, pueden provocar temblores debido a su neurotoxicidad [3,57-61]. Se conoce que la talidomida agrava la enfermedad de Parkinson [3].

Antimicrobianos. Cicloserina, un fármaco antituberculoso, puede producir trastornos neurológicos dosis-dependientes, incluyendo temblores. Delamanid también está implicado [3]. Se han notificado temblores con aciclovir, ertapenem, fluoroquinolonas, mefloquina, foscarnet y voriconazol [3,62].

En la práctica

Numerosos fármacos pueden producir temblores. Cuando se producen los temblores o estos se agravan, debe tenerse en cuenta el posible rol de un fármaco. Si un fármaco está implicado, debería reevaluarse su balance riesgo-beneficio. La retirada del fármaco o la reducción de la dosis puede mejorar o incluso suprimir los temblores, evitando de este modo el uso de otros medicamentos, como fármacos antiparkinsonianos, para tratar los temblores en reposo.

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

Búsqueda bibliográfica y metodología

Esta revisión se basó en las siguientes fuentes publicadas: la revista *Prescrire* hasta el número 405 (julio 2017); Martindale The Complete Drug Reference (www.medicinescomplete.com, último acceso 20 de junio de 2017); y UpToDate (www.uptodate.com, último acceso 20 de junio de 2017). Esta revisión se preparó siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye verificación de la selección de documentos y su análisis, la revisión externa, y múltiples controles de calidad.

1. Tarsy D et al. "Overview of tremor" *UpToDate*: 15 páginas.
2. Chou KL et al. "Assessment of tremor" *BMJ Best Practice* 27 de julio de 2015: 24 páginas.
3. "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, Londres.
4. "SSRI antidepressants: extrapyramidal reactions" *Prescrire Int* 2016; 25 (170): 100.
5. "Syndrome parkinsonien et syndrome démentiel dus à l'acide valproïque" *Rev Prescrire* 2000; 20 (208): 516-517.
6. "Parkinson: penser aux médicaments" *Rev Prescrire* 1985; 5 (47): 41.
7. "Troubles extrapyramidaux et syndromes dépressifs dus à la flunarizine (Sibelium®). Des effets indésirables à dépister et à prévenir" *Rev Prescrire* 1990; 10 (100): 404.
8. "Reversible parkinsonism linked to trimetazidine (continued)" *Prescrire Int* 2006; 15 (84): 136.
9. "Lithium overdose" *Prescrire Int* 2003; 12 (63): 19.
10. "Extrapyramidal effects of SSRI antidepressants" *Prescrire Int* 2001;

- 10 (54): 118-119.
11. "12-4. Patients parkinsoniens" *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
 12. "19-7. Personnes qui consomment de l'alcool et patients alcoolodépendants" *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
 13. "Roflumilast. Doubtful efficacy but clear harms in COPD" *Prescrire Int* 2013; 22 (134): 5-9.
 14. "Extrapyramidal disorders with domperidone" *Prescrire Int* 2017; 26 (179): 44.
 15. "Cholinesterase inhibitors: tremor and exacerbation of Parkinson's disease" *Prescrire Int* 2007; 16 (91): 197-198.
 16. "Treatment of Parkinson's disease" *Prescrire Int* 1993; 2 (5): 36-39.
 17. "Fiche M3. Le syndrome sérotoninergique en bref" *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
 18. "Fiche M2. Les sympathomimétiques en bref" *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
 19. "Extrapyramidal reactions to SSRI antidepressant + neuroleptic combinations" *Prescrire Int* 2004; 13 (70): 57.
 20. "Sertindole - another "atypical neuroleptic"; QT prolongation" *Prescrire Int* 2007; 16 (88): 59-62.
 21. "Olanzapine, new indication in acute mania: just another neuroleptic" *Prescrire Int* 2004; 13 (70): 45-47.
 22. "Aripiprazole: just another neuroleptic" *Prescrire Int* 2005; 14 (79): 163-167.
 23. "Métopimazine en pédiatrie: pourquoi prendre des risques injustifiés?" *Prescrire Int* 2005; 25 (260): 271.
 24. "Métopimazine: restrictions d'utilisation pour ce neuroleptique caché" *Rev Prescrire* 2017; 37 (403): 338-339.
 25. "Syndromes extrapyramidaux dus au métoclopramide" *Rev Prescrire* 1990; 10 (102): 513-514.
 26. "Neuroleptiques "cachés" et migraine: à écarter" *Rev Prescrire* 2013; 33 (359): 662.
 27. "Syndrome extrapyramidal au Sibélium°. L'expérience étrangère doit nous rendre prudents" *Rev Prescrire* 1987; 7 (63): 121.
 28. "Desloratadine: Troubles neurologiques" *Rev Prescrire* 2007; 27 (281): 190.
 29. "Diphenhydramine, dimenhydrinate: misuse" *Prescrire Int* 2015; 24 (165): 270.
 30. "19-3. Patients déprimés" *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
 31. "Agomelatine: a review of adverse effects" *Prescrire Int* 2013; 22 (136): 70-71.
 32. "mirtazapine (Norset°). Une miansérine bis" *Rev Prescrire* 2000; 20 (204): 168-170.
 33. "Proper management of lithium therapy" *Prescrire Int* 2011; 20 (122): 295-296.
 34. "Guide d'utilisation du lithium" *Rev Prescrire* 1996; 16 (166): 709713 + (167): 820.
 35. "12-1. Patients épileptiques" *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
 36. "Prévenir les récurrences au cours des troubles bipolaires: lithium d'abord" *Rev Prescrire* 2005; 25 (261): 363-367.
 37. "Gabapentin and pregabalin: hepatic and haematological toxicity" *Prescrire Int* 2014; 23 (154): 267.
 38. "prégabaline (Lyrica°). Très proche de la gabapentine" *Rev Prescrire* 2005; 25 (262): 405-409.
 39. "Lacosamide. Refractory partial epilepsy: optimise existing combinations" *Prescrire Int* 2009; 18 (103): 196.
 40. "Hospitalisation: syndromes de sevrage graves aux benzodiazépines" *Rev Prescrire* 2016; 36 (396): 747.
 41. "Rivastigmine. Dementia and Parkinson's disease: no thank you" *Prescrire Int* 2007; 16 (88): 66.
 42. "Alzheimer's disease: beware of interactions with cholinesterase inhibitors" *Prescrire Int* 2006; 15 (83): 103-106.
 43. "Parkinsonian syndrome and calcium channel blockers" *Prescrire Int* 2003; 22 (64): 62.
 44. "2-1-4. Patients sous inhibiteur calcique" *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
 45. "Effets indésirables extrapyramidaux de la trimétazidine" *Rev Prescrire* 2008; 28 (301): 833.
 46. "Trimétazidine: prescription initiale restreinte aux cardiologues" *Rev Prescrire* 2017; 37 (404): 423-424.
 47. "flécaïnide oral LP (Flécaïne LP°). L'évaluation n'a pas progressé" *Rev Prescrire* 2006; 26 (269): 96.
 48. "18-1. Patients asthmatiques ou bronchitiques chroniques" *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
 49. "19-5. Patients en cours de sevrage tabagique" *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
 50. "Varénicline: diabètes, troubles neuropsychiques, cardiaques, cutanés" *Rev Prescrire* 2008; 28 (301): 836.
 51. "Nicotine replacement products: poisoning in children" *Prescrire Int* 2014; 23 (149): 126-128.
 52. "The amphetamine appetite suppressant saga" *Prescrire Int* 2004; 23 (69): 26-29.
 53. "Baclofen and severe alcohol dependence. An uncertain harm-benefit balance as of early 2013" *Prescrire Int* 2013; 22 (141): 214-217.
 54. "Prévoir la survenue du syndrome de sevrage aux opiacés du nouveau-né" *Rev Prescrire* 2005; 25 (267): 839.
 55. "néfopam (Acupan° ou autre). Avec du recul: risques et efficacité moins évalués que pour d'autres antalgiques" *Rev Prescrire* 2014; 34 (371): 646-649.
 56. "5-1. Patients traités par antalgique non spécifique" *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
 57. "Thalidomide. For elderly myeloma patients: some improvement in first-line treatment" *Prescrire Int* 2009; 18 (100): 49-52.
 58. ANSM "RCP-Néoral 10 mg, capsules molles" 27 de junio de 2014: 15 páginas.
 59. ANSM "RCP-Prograf 0,5 mg, gélules" 15 de febrero de 2016: 13 páginas.
 60. EMA "SPC-Cellcept" 18 de agosto de 2016: 131 páginas.
 61. EMA "SPC-Nulojix" 24 de marzo de 2017: 43 páginas.
 62. "Neuropsychiatric effects of fluoroquinolones" *Prescrire Int* 1996; 5 (23): 85.

No utilices el nuevo anticoagulante Apixaban (ELIQUIS)

(Do not use the new oral blood thinner apixaban ELIQUIS)

Worst Pills Best Pills Newsletter article, Junio de 2018

Traducido por William Louth

Apixaban (ELQUIS) es un nuevo anticoagulante oral. Éste fue aprobado por primera vez por la FDA en diciembre de 2012 para disminuir el riesgo de eventos cerebrovasculares y embolismos sistémicos (el estancamiento de un coágulo sanguíneo en el interior de un vaso sanguíneo) en pacientes con fibrilación articular no-valvular (un tipo común de alteración del ritmo cardíaco que no se debe a un problema de una válvula cardíaca)

[1]. Posteriormente, este fármaco fue aprobado para reducir el riesgo de trombosis venosa profunda (—DVT por sus siglas en inglés—un coágulo en una vena de gran calibre, habitualmente en la pierna) y embolismo pulmonar (—PE por sus siglas en inglés—un coágulo alojado en un vaso sanguíneo pulmonar) en pacientes sometidos a cirugía para el reemplazo de cadera o de

rodilla [2]. También ha sido aprobado para el manejo de DVT y PE y para reducir el riesgo de recurrencia de estos problemas.

Así como con otros anticoagulantes orales nuevos—dabigatran (PRADAXA), edoxaba (SAVAYSA) y rivaroxabán (XARELTO)— los pacientes han recibido mucho marketing de apixaban.

El Public Citizen's Health Research Group, un grupo de defensa de los intereses ciudadanos todavía clasifica al apixaban, y a todos los demás anticoagulantes orales nuevos, como fármacos que No Deben Utilizarse. A pesar de que los ensayos clínicos muestran que el apixaban tiene beneficios similares o discretamente mayores que los anticoagulantes estándar que han sido bien estudiados, tales como la Warfarina (COUMADIN, JANTOVEN) y las heparinas de bajo peso molecular (LMWHs por sus siglas en inglés), tales como la enoxaparina (LOVENOX), el balance de riesgos a largo plazo del apixaban todavía se desconoce. Además, no existe ninguna prueba para monitorear la dosificación adecuada de apixaban, y tampoco existe un antídoto validado para revertir su efecto en el caso de sangrados copiosos o de cirugía de emergencia.

Beneficios limitados en comparación con la terapia estándar

La efectividad de apixaban para su primer uso aprobado fue evaluada en el ensayo clínico ARISTOTLE, que incluyó a más de 18.000 sujetos sin fibrilación auricular. Este ensayo mostró que los sujetos que recibieron apixaban sufrieron menos eventos cerebrovasculares o de embolismo sistémico (1,3% al año), en comparación con aquellos sujetos que recibieron warfarina (1,6% al año). La discreta diferencia observada en estas tasas, debida en gran medida a un menor número de eventos cerebrovasculares hemorrágicos (eventos cerebrovasculares asociados con hemorragias cerebrales) en aquellos sujetos que recibieron apixaban, fue estadísticamente significativa. Los sujetos que recibieron apixaban también experimentaron menos muertes que aquellos en el grupo que recibió Warfarina [3] pero un examinador de la FDA describió la diferencia como “frágil” debido a que “una sola muerte” habría hecho que esa diferencia dejara de ser significativa [4]

Este ensayo clínico también mostró que la tasa de sangrados graves era un poco menor, y estadísticamente significativa, en el grupo de apixaban que en el grupo tratado con Warfarina (2.1 versus 3.1 eventos de sangrado por cada 100 pacientes por año, respectivamente) [5]. Los sujetos en el grupo de apixaban también mostraron una menor tasa de sangrado intracraneal (dentro del cráneo) que los sujetos en el grupo de Warfarina [6]. Sin embargo, la tasa de sangrado gastrointestinal fue similar en ambos grupos [7].

Hay que resaltar que el ensayo clínico ARISTOTLE tuvo un gran número de fallas metodológicas que fueron identificadas por los evaluadores de la FDA. Primero, cerca de 600 pacientes abandonaron el ensayo clínico de manera temprana y su estatus de supervivencia es desconocido por los investigadores que realizaron el ensayo clínico [8]. Segundo, se estima que el 10%, o más, de los sujetos pudieron haber recibido durante el ensayo clínico, al menos una botella del fármaco que estaba destinada para el otro grupo [9]. Tercero, hubo problemas con la calidad de la aleatorización de los sujetos durante el ensayo clínico [10].

Tres ensayos clínicos, llamados los estudios ADVACE, reclutaron colectivamente a cerca de 11.700 sujetos y apoyaron la aprobación del uso de apixaban después del remplazo de cadera o de rodilla [11]. Dos de estos ensayos clínicos mostraron que el apixaban fue más efectivo que la enoxaparina en la disminución del riesgo de una variable de desenlace compuesta por muerte, DVP y PE no fatal [12]. Sin embargo, dos de los ensayos clínicos ADVANCE también mostraron que el apixaban no acarrea menor riesgo de sangrado que la enoxaparina [13].

El ensayo clínico AMPLIFY, que reclutó a más de 5.200 sujetos y apoyó la aprobación del apixaban para el tratamiento de DVP y PE, encontró que la efectividad del fármaco fue similar a la del tratamiento estándar con enoxaparina (durante al menos cinco días) seguido de Warfarina [14]. Sin embargo, en este ensayo clínico, el grupo tratado con apixaban tuvo menos eventos de sangrado que el grupo de enoxaparina-warfarina [15].

Otros problemas

El sangrado es un riesgo inevitable con cualquier anticoagulante. La disponibilidad de una prueba para monitorear el estado de coagulación y la existencia de un antídoto validado para revertir los eventos adversos de sangrado son factores importantes a considerar al elegir un anticoagulante adecuado.

A pesar de que existe una prueba de rutina para monitorear los niveles de warfarina en sangre y que se puede utilizar otra prueba de laboratorio para monitorear el efecto de la enoxaparina en caso de sangrado, actualmente no existe ninguna prueba de laboratorio que sea útil para monitorear el apixaban. De igual manera, la warfarina y la enoxaparina tienen antídotos validados, pero no existe ningún antídoto bien estudiado y validado para el apixaban. Aún la diálisis (filtrado de la sangre por medio de una máquina) no reduce los niveles de apixaban en sangre [16]. Es más, no existen procedimientos de tratamiento establecidos para pacientes que reciben apixaban y que experimentan sangrados masivos o que ponen en riesgo la vida, o que requieran cirugía de emergencia [17].

Vale la pena señalar que la FDA ha considerado la aprobación de la administración de un fármaco experimental, andexanet (ANDEXXA), que supuestamente revierte los efectos adversos de sangrado causados por apixaban y otros anticoagulantes orales nuevos (la fecha esperada para la decisión al momento de esta publicación era el 4 de mayo de 2018)[18]. Sin embargo, la administración de este fármaco se basa en los resultados preliminares de un pequeño grupo de pacientes enrolados en un ensayo clínico sin grupo control [19]. Se espera que este ensayo clínico reclute 350 participantes y que finalice a finales de 2022 [20]. Aún si la FDA aprobara andexanet este año, creemos que la evidencia proveniente de ensayos clínicos más robustos (con mayores participantes, doble ciego, aleatorizados) es necesaria para que podamos recomendar este antídoto que se está investigando.

El hecho de que el apixaban se haya comportado de manera similar o discretamente mejor en ensayos clínicos que los anticoagulantes de uso estándar, particularmente en referencia a menores tasas de sangrado, deberá ser valorado en comparación con la falta de un estudio de monitoreo para el fármaco y la falta de un antídoto validado. Asimismo, actualmente se desconoce el perfil de seguridad a largo plazo de este fármaco. Así pues, no

recomendamos su uso en lugar de los anticoagulantes estándar que están bien estudiados.

Qué puede hacer usted

No comience a utilizar apixaban si tiene una cirugía para el remplazo de cadera o de rodilla; si padece fibrilación auricular no valvular; o si desarrolla DVT o PE, o si está en riesgo de experimentar una recurrencia de cualquiera de estas condiciones. En su lugar, pida a su médico que utilice los anticoagulantes estándar antes mencionados. Nunca detenga el uso de apixaban o de cualquier otro anticoagulante sin haberlo consultado previamente con su médico, ya que hacer esto aumenta su riesgo de coágulos sanguíneos y eventos cerebrovasculares.

Referencias

- Food and Drug Administration. Approval letter for Bristol-Myers Squibb re. NDA 202155 – Eliquis (apixaban) 2.5 and 5 mg tablets. December 28, 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/202155Orig1s000ltr.pdf (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/202155Orig1s000ltr.pdf). Accessed April 6, 2018.
- Bristol-Myers Squibb Company. Label: apixaban (ELIQUIS). February 2018. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202155s018bl.pdf. Accessed April 6, 2018. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202155s018bl.pdf
- Ibid.*
- Food and Drug Administration. Application number: 202155Orig1s000. Medical review(s): Apixaban. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155Orig1s000MedR.pdf (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155Orig1s000MedR.pdf). Accessed April 6, 2018. PDF page 73.
- Bristol-Myers Squibb Company. Label: apixaban (ELIQUIS). February 2018. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202155s018bl.pdf (www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202155s018bl.pdf). Accessed April 6, 2018.
- Ibid.*
- Ibid.*
- Food and Drug Administration. Application number: 202155Orig1s000. Medical review(s): Apixaban. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155Orig1s000MedR.pdf (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155Orig1s000MedR.pdf). Accessed April 6, 2018. PDF page 243.
- Ibid.* PDF page 118.
- Ibid.* PDF page 144.
- Bristol-Myers Squibb Company. Label: apixaban (ELIQUIS). February 2018. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202155s018bl.pdf (www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202155s018bl.pdf). Accessed April 6, 2018.
- Ibid.*
- Deeks ED. Apixaban: A review of its use in the prevention of venous thromboembolism after knee or hip replacement surgery. *Drugs*. 2012;72(9):1271-1291.
- Bristol-Myers Squibb Company. Label: apixaban (ELIQUIS). February 2018. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202155s018bl.pdf (www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202155s018bl.pdf). Accessed April 6, 2018.
- Ibid.*
- Bleeding with dabigatran, rivaroxaban, apixaban. No antidote, and little clinical experience. *Prescribe Int*. 2013;22(139):155-159.
- Ansell J. New oral anticoagulants should not be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(1):165-170.
- Portola Pharmaceuticals. News release: Portola Pharmaceuticals provides update on biologics license application (BLA) for AndexXa® (andexanet alfa). December 22, 2017. <http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsroomArticle&ID=2324012> (http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsroomArticle&ID=2324012). Accessed April 6, 2018.
- American College of Cardiology. Drug stops dangerous bleeding in patients taking factor Xa inhibitors. March 12, 2018. <http://www.acc.org/about-acc/press-releases/2018/03/10/12/18/mon-1045amdru- stops-dangerous-bleeding-in-patients-taking-factor-xa-inhibitors> (http://www.acc.org/about-acc/press-releases/2018/03/10/12/18/mon-1045am-drug-stops-dangerous-bleeding-in-patients-taking-factor-xa-inhibitors). Accessed April 6, 2018.
- Prospective, open-label study of andexanet alfa in patients receiving a factor xa inhibitor who have acute major bleeding (ANNEXA-4). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02329327> (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02329327). Accessed April 6, 2018.

Ranibizumab, bevacizumab y aflibercept intravítreo: trombosis

Revue Prescrire, 2017;37(405):509-511

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

- Ranibizumab, bevacizumab y aflibercept se emplean para el tratamiento de varios trastornos de la retina mediante inyección intravítrea. Actúan sobre el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular).
- Se han notificado casos de trombosis arterial y venosa con bevacizumab y aflibercept a dosis intravenosas muy superiores a las empleadas en la inyección intravítrea.
- Entre los tres meta-análisis de ensayos clínicos de terapia anti-VEGF intravítrea en comparación con un placebo o el láser, dos mostraron que el riesgo de ictus casi se duplicó, lo que fue estadísticamente significativo y pareció ser dosis-dependiente.
- Un estudio de pacientes tratados con inyecciones de ranibizumab intravítrea para la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) mostró un aumento estadísticamente significativo del riesgo de ictus isquémico entre 31 y 60 días después de la inyección, en comparación con otros periodos.
- No se ha descartado un aumento de la mortalidad por todas las causas.
- La administración intravítrea de la terapia anti-VEGF es efectiva en algunos trastornos de la retina. Debería tenerse en consideración el aumento del riesgo de trombosis arterial o venosa, que probablemente se multiplique casi por dos.

Bevacizumab, ranibizumab (un fármaco estructuralmente relacionado) y aflibercept inhiben el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), implicado en la angiogénesis. Cuando se administran por vía intravítrea, son más o menos beneficiosos en varios trastornos de la retina, incluyendo: algunas formas de degeneración macular asociada a la edad (DMAE); edema macular diabético u oclusión de la vena central de la retina o de una de sus ramas; y neovascularización coroidea miópica [1-6].

Varios fármacos que actúan sobre el VEGF, incluyendo bevacizumab y aflibercept, están autorizados para el tratamiento oncológico intravenoso debido a su efecto antiangiogénico. Como podría esperarse, se han notificado eventos adversos cardiovasculares: trombosis venosa y arterial, incluyendo cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, ictus, colitis isquémica y embolismo pulmonar [7-9].

Las dosis empleadas para la inyección intravítrea son muy inferiores a las empleadas en la administración intravenosa. Sin embargo, la administración intravítrea no descarta el paso a la circulación general y el riesgo de efectos adversos sistémicos [10].

A mediados de 2017, ¿qué se conoce del riesgo de trombosis arterial o venosa en pacientes tratados con ranibizumab, bevacizumab o aflibercept intravítrea? Para dar respuestas a esta pregunta, realizamos una revisión de los meta-análisis publicados de ensayos clínicos empleando la metodología estándar de *Prescrire*.

Trombosis arterial y venosa por fármacos anti-VEGF

Entre 2014 y 2016, varios meta-análisis de ensayos clínicos evaluaron el riesgo de trombosis arterial o venosa en pacientes expuestos a ranibizumab, bevacizumab o aflibercept intravítrea una vez al mes durante hasta un máximo de 2 años, generalmente por DMAE o edema macular [10-12]. Algunos de estos meta-análisis incluyeron datos sobre pegaptanib, un fármaco anti-VEGF sin ventajas probadas y retirado del mercado francés desde 2014 [13].

Aumento dosis-dependiente de los casos de ictus. Un meta-análisis publicado por un equipo japonés analizó 11 ensayos clínicos que comparaban varias dosis de ranibizumab en 6.596 pacientes con DMAE con edades entre 62 y 79 años: el seguimiento se prolongó entre 6 y 24 meses [10]. Se efectuaron múltiples comparaciones. Se halló un aumento estadísticamente significativo del riesgo de ictus con ranibizumab 0,5 mg en comparación con ranibizumab 0,3 mg o sin exposición a ranibizumab, con una odds ratio (OR) de 1,9 (IC 95%: 1,1 – 3,3) [10]. También se halló un aumento estadísticamente significativo con la administración mensual de ranibizumab en comparación con la administración a demanda de ranibizumab o sin exposición a ranibizumab (1,6% vs. 0,9%, OR: 1,9, IC 95%: 1,1 – 3,3) [10].

Un meta-análisis norteamericano evaluó el riesgo de ictus en cuatro ensayos clínicos con un total de 1.328 pacientes con edema macular diabético y un seguimiento de 2 años. En dos de estos ensayos, se administró a los pacientes una inyección mensual de aflibercept 2 mg, en comparación con un placebo o el láser. En los otros dos ensayos, se administró una inyección

mensual de ranibizumab 0,3 mg o 0,5 mg, de nuevo en comparación con un placebo o el láser [11]. La incidencia de ictus fue casi del doble en los pacientes tratados con anti-VEGF (OR: 2,3, IC 95%: 1,04 – 5,2) [11].

Un meta-análisis francés revisó 21 ensayos clínicos con un total de 9.557 pacientes con DMAE, edema macular diabético u oclusión de la vena de la retina, que recibieron tratamiento con ranibizumab, bevacizumab o un placebo (con o sin verteporfina o láser) durante 6 a 24 meses [12]. Parece que el riesgo de ictus era menor con dosis “bajas” de ranibizumab, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en comparación con dosis superiores (OR: 0,59, IC 95%: 0,34 – 1,04; p = 0,07) [12]. En general, no se produjo un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares graves entre los grupos, incluyendo trombosis arterial (infarto de miocardio e ictus) [12].

Aumento del riesgo de ictus en los 60 días posteriores a la primera inyección de ranibizumab. Un estudio australiano realizado entre 2007 y 2013 comparó el riesgo de hospitalización por ictus isquémico en pacientes de al menos 45 años entre tres periodos tras la inyección de ranibizumab (1 a 30 días, 31 a 60 días y > 60 días) y en comparación con la no exposición a ranibizumab [14]. Aproximadamente 8.000 pacientes recibieron al menos una inyección de ranibizumab entre 2007 y 2013. De estos, 323 pacientes (47% hombres) con una edad media de 85 años fueron hospitalizados por ictus isquémico tras la primera inyección de ranibizumab; el riesgo relativo (RR) aumentó de forma estadísticamente significativa entre los 31 y 60 días post-inyección (RR: 1,9, IC 95%: 1,1 – 3,2) [14].

Probable aumento de la frecuencia de trombosis venosa. Un estudio realizado en Ontario (Canadá) incluyó 57.919 pacientes mayores de 65 años tratados con al menos una inyección intravítrea de ranibizumab o bevacizumab para el tratamiento del DMAE entre 2006 y 2013 [15]. Los autores compararon las visitas a urgencias hospitalarias por eventos tromboembólicos arteriales (ictus o infarto de miocardio) o venosos durante 1 a 4 años antes del tratamiento en comparación con el año posterior al tratamiento [15]. Hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo de eventos tromboembólicos tras la exposición a ranibizumab o bevacizumab, con 18,6 vs. 10,7 eventos por cada 1.000 pacientes-año (RR: 1,7, IC 95%: 1,6-1,9). También fue el caso del infarto de miocardio, con 3,1 vs. 5,1 eventos por cada 1.000 pacientes-año (RR: 1,7, IC 95%: 1,4 – 1,9), así como para el ictus isquémico (RR: 2,2, IC 95%: 1,9 – 2,5) [15].

Otro meta-análisis de 14 ensayos con 3.034 pacientes que comparó aflibercept, bevacizumab y ranibizumab con un placebo o el láser no mostró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales [16]. Sin embargo, algunos ensayos excluyeron pacientes con hipertensión no controlada o antecedentes de cardiopatías, por lo que los resultados no pueden extrapolarse en estas poblaciones [16]. Estos trastornos no se incluyen entre las contraindicaciones mencionadas en la Ficha Técnica Europea para ranibizumab o aflibercept intravítrea [17,18]. La Ficha Técnica Europea indica que bevacizumab no está autorizado para la inyección intravítrea [19].

¿Impacto sobre la mortalidad? El meta-análisis norteamericano de cuatro ensayos clínicos con 1.328 pacientes

con edema macular diabético mostró un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad (OR: 3, IC 95%: 1,4 – 6,2) en pacientes con edema macular diabético tratados con anti-VEGF en comparación con un placebo o el láser [11].

El meta-análisis de 11 ensayos con pacientes con DMAE no mostró un aumento de la mortalidad general en pacientes expuestos a ranibizumab [10]. El meta-análisis de 14 ensayos, que comparó aflibercept, bevacizumab o ranibizumab con un placebo o el láser, no mostró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por todas las causas, aunque algunos ensayos excluyeron pacientes con factores de riesgo cardiovasculares [16].

En la práctica, un daño probado

La terapia anti-VEGF intravítrea es efectiva en algunos trastornos de la retina, pero parece que aumenta el riesgo de trombosis arterial o venosa, y probablemente el riesgo se multiplica casi por dos.

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

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en el seguimiento prospectivo continuo de los contenidos de las revistas internacionales principales y de miembros de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos (ISDB, por sus siglas en inglés) en la biblioteca Prescrire; así como la consulta rutinaria de un libro de texto de farmacología clínica (*Martindale The Complete Drug Reference*).

Además, accedimos a las siguientes bases de datos hasta el 12 de mayo de 2017: Medline (1946-1ª semana de mayo de 2017), Embase (1996-2017 semana 19), y la Biblioteca Cochrane (CDSR: 2017, número 2). Esta revisión se preparó siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye: selección y análisis de documentos por un editor, con verificación por otro editor; preparación del primer borrador con aportes de varios editores; revisión externa por varios especialistas y no especialistas; verificación e integración de los comentarios de los revisores y de cualquier otro documento; y múltiples controles de calidad, incluyendo un control final con las referencias a mano.

1. Prescrire Rédaction “1-3-8. Patients sous bévacizumab” *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
2. Prescrire Editorial Staff “Ranibizumab: reject such high (exorbitant) prices” *Prescrire Int* 2015; 24 (163): 205.
3. Prescrire Rédaction “Bévacizumab: pas mieux que le ranibizumab

dans l'œdème maculaire chez les patients diabétiques” *Rev Prescrire* 2015; 35 (378): 262.

4. Prescrire Rédaction “1-3-9. Patients sous aflibercept” *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
5. Prescrire Editorial Staff “Bevacizumab and age-related macular degeneration. Lower cost does not justify taking risks” *Prescrire Int* 2015; 24 (163): 201-205.
6. Prescrire Editorial Staff “Aflibercept and diabetic macular oedema. A first-choice VEGF inhibitor in case of marked visual loss” *Prescrire Int* 2015; 24 (163): 207.
7. “Bevacizumab”. En: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 5 de abril de 2017: 11 páginas.
8. “Ranibizumab”. En: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 5 de abril de 2017: 5 páginas.
9. “Aflibercept”. En: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 5 de abril de 2017: 5 páginas.
10. Ueta T et al. “Systemic vascular safety of ranibizumab for age-related macular degeneration. Systematic review and meta-analysis of randomized trials” *Ophthalmol* 2014; 121: 2193-2203.
11. Avery RL and Gordon GM “Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. A systematic review and meta-analysis” *JAMA Ophthalmol* 2016; 134 (1): 21-29.
12. Thulliez M et al. “Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies. Systematic review and meta-analysis” *JAMA Ophthalmol* 2014; 132 (11): 1317-1326.
13. “Pegaptanib”. En: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 5 de abril de 2017: 4 páginas.
14. Pratt NL et al. “Ranibizumab and risk of hospitalisation for ischaemic stroke and myocardial infarction in patients with age-related macular degeneration: A self-controlled case-series analysis” *Drug Saf* 2014; 37: 1021-1027.
15. Schlenker MB et al. “intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment and the risk of thromboembolism” *Am J Ophthalmol* 2015; 160 (3): 569-580.
16. Virgili G et al. “Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema” *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 10. DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub4.
17. European Commission “SPC-Eylea” 12 de abril de 2017: 33 páginas.
18. European Commission “SPC-Lucentis” 14 de noviembre de 2016: 28 páginas.
19. Prescrire Rédaction “Bévacizumab et DMLA: encadrement par une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)” *Rev Prescrire* 2016; 36 (388): 102-103.

Eventos adversos a medicamentos entre pacientes hospitalizados que pueden prevenirse: una revisión sistemática (*Preventable adverse drug events among inpatients: A systematic review*)

Gates PJ, Meyerson SA, Baysari MT, Lehmann CU, Westbrook JI
Pediatrics, agosto de 2018

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30097525>

Traducido por Salud y Fármacos

Contexto: los daños al paciente por errores de medicación impulsan los esfuerzos de prevención, pero los daños asociados a los errores de medicación en pediatría no se han revisado sistemáticamente.

Objetivo: Revisar la incidencia y la gravedad de los eventos adversos a medicamentos que son prevenibles (pADE, por sus

siglas en inglés) y resultan de errores de medicación en pacientes pediátricos hospitalizados.

Fuentes de datos: el Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature, Medline, Scopus, la Biblioteca Cochrane y Embase.

Selección de estudios: Los estudios seleccionados se publicaron entre enero de 2000 y diciembre de 2017, estaban escritos en inglés y las pADE en pacientes hospitalizados pediátricos se evaluaron mediante la revisión de historias médicas o la observación directa.

Extracción de datos: Se extrajeron las definiciones de errores y daños por medicamentos, las tasas de incidencia y gravedad de las pADE, los elementos necesarios para la evaluación de la calidad y los detalles de la muestra.

Resultados. Se incluyeron 22 estudios. Para los niños en las salas pediátricas generales, la incidencia fue de 0 a 17 pADE por 1000 días paciente o el 1,3% de los errores de medicación (de cualquier tipo) en comparación con 0 a 29 pADEs por 1000 días paciente o el 1,5% de los errores de medicación en UCI.

Los estudios de hospital contenían informes de hasta 74 pADE por 1000 días paciente o el 2,6% de los errores de medicación. La severidad de las pADEs fue generalmente de poca importancia.

Limitaciones: Se dispone de literatura limitada sobre la gravedad de los pADE. Un estudio adicional aportaría información sobre las diferencias entre los servicios hospitalarios y aquellos con o sin tecnología de información en salud.

Conclusiones: Los errores de medicación en entornos pediátricos rara vez causan daño al paciente, y si lo hacen, el daño es predominantemente de gravedad menor. La implementación de tecnologías de información en salud se asoció con una menor incidencia de daños.

Solicitudes y Retiros del Mercado

Febuxostat. **La FDA debería retirar del mercado el medicamento para la gota que rechazó dos veces. La agencia tiene evidencia abrumadora de que este medicamento aumenta el riesgo de muerte.** (*FDA should pull twice-rejected gout medication off the market. Agency has overwhelming evidence that medication increases risk of death*)
Public Citizen, 21 de junio de 2018
Traducido por Salud y Fármacos

La FDA debe retirar inmediatamente del mercado el febuxostat, un medicamento para la gota de uso frecuente, porque presenta riesgos únicos y graves, algunos de ellos fatales, sin aportar beneficios exclusivos, escribió Public Citizen en su solicitud a la agencia.

Hay "evidencia abrumadora de que los graves daños cardiovasculares del febuxostat superan cualquier beneficio clínico", afirma la petición. Dejarlo en el mercado garantiza un "daño adicional prevenible" para los pacientes. Takeda Pharmaceuticals America vende el febuxostat bajo la marca Uloric.

Ensayos clínicos iniciales, que testaron el febuxostat antes de que lo aprobara la FDA, lo vincularon a un posible aumento de los efectos cardiovasculares graves, incluyendo ataque cardíaco y accidente cerebrovascular, y muerte. La FDA rechazó el medicamento dos veces por estas preocupaciones de seguridad antes de aprobarlo en 2009 con la condición de que el fabricante realizara un gran ensayo clínico aleatorizado post-comercialización para evaluar los riesgos cardiovasculares.

En la década posterior, el medicamento "se comercializó agresivamente y se ha prescrito a al menos cientos de miles de pacientes... que desconocían sus peligros potenciales", afirma la petición de Public Citizen. Takeda reportó US\$1.900 millones en ventas de febuxostat en EE UU entre el año fiscal 2012 y el 2017. Durante el período de un año que terminó en junio de 2015, en EE UU se emitieron 1,3 millones de recetas de Uloric, lo que en ese momento lo convirtió en el medicamento número 46 más prescrito en EE UU.

"Antes de que la FDA aprobara el febuxostat, había pruebas preocupantes sugiriendo que aumentaba el riesgo de eventos adversos graves de tipo cardiovascular y de muerte, y la agencia debería haber exigido que se realizara un ensayo clínico diseñado adecuadamente para evaluar los riesgos cardiovasculares del febuxostat antes, no después, de su aprobación", dijo el Dr. Michael Carome, director del Public Citizen's Health Research Group. "Los resultados del ensayo post-comercialización que exigió la FDA proporcionan evidencia adicional de alta calidad sobre la relación causal entre el tratamiento con febuxostat y un mayor riesgo de muerte, en particular de muerte por causas cardiovasculares".

Los resultados del ensayo clínico postcomercialización que exigió la FDA finalmente se publicaron en el *New England Journal of Medicine* el 12 de marzo de 2018. El estudio incluyó a más de 6.000 pacientes de gota que tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular seria. Los sujetos fueron asignados al azar para recibir febuxostat o alopurinol, un medicamento para la gota mucho más antiguo. El ensayo demostró que después de 32 meses, los sujetos que recibieron febuxostat tenían una probabilidad significativamente mayor de morir por cualquier causa y por causas cardiovasculares.

Es importante destacar que tampoco hay pruebas, procedentes de este ensayo postcomercialización ni de ningún ensayo anterior, de que el febuxostat sea más eficaz que el alopurinol para prevenir los ataques de gota aguda u otras complicaciones clínicamente importantes de la gota, las razones más importantes para usar ese tratamiento. "Es casi seguro que la FDA habría negado la aprobación de febuxostat si los datos de este ensayo postcomercialización hubieran estado disponibles en el momento de su aprobación inicial. El único comportamiento justificable para prevenir más muertes cardiovasculares es obvio: este medicamento debe ser retirado del mercado de EE UU inmediatamente", dijo Carome.

Vacunas. **China ordena el retiro de vacunas del mercado extranjero a medida que se divulga el escándalo** (*China orders recall from overseas as vaccine scandal churns*)
Kiro7.com, 7 de agosto de 2018

<https://www.kiro7.com/news/china-orders-recall-from-overseas-as-vaccine-scandal-churns/808542311>

Traducido por Salud y Fármacos

Investigadores en China han empezado a retirar de los mercados nacionales y extranjeros las vacunas defectuosas producidas por un fabricante de medicamentos chino, dijeron las autoridades de salud.

Los investigadores descubrieron que desde abril de 2014 Changchun Changsheng Life Sciences Ltd. había mezclado fluidos caducados en sus vacunas y falsificado los registros, dijo el martes la Comisión Nacional de Salud en un comunicado.

No se dieron los nombres de los países extranjeros, pero el retiro del mercado indica que el escándalo que atenaza a China puede haberse extendido al exterior, lo que representa un duro golpe para la reputación del extenso sector farmacéutico chino.

La comisión no respondió de inmediato a un fax enviado el miércoles en que se solicitaban comentarios.

El mes pasado, los reguladores ordenaron la suspensión de la producción, pero la ira del público se disparó después de que los documentos filtrados en línea mostraran que los reguladores habían encontrado inconsistencias en 2017 y no tomaron medidas inmediatas.

Para contener la indignación, el presidente Xi Jinping y otros altos funcionarios han reaccionado rápidamente, condenando a Changsheng y prometiendo una mejor regulación de la seguridad de los alimentos y los medicamentos, dos áreas de preocupación perenne en China, que podrían alimentar el sentimiento antigubernamental entre la creciente clase media urbana.

Los reguladores están haciendo inspecciones a los fabricantes de vacunas en todo el territorio nacional, mientras que el gobierno central ha creado un panel de expertos para revisar la seguridad de las vacunas que produce la enorme industria farmacéutica china de US\$122.000 millones. Antes del escándalo, Changsheng era el segundo mayor fabricante de vacunas contra la rabia en China.

La policía en el noreste de China dijo la semana pasada que quería arrestar a 18 ejecutivos de Changsheng, incluyendo a su presidenta: Gao Junfang.

Para más información ver: Por falsificar datos, el principal fabricante chino de vacunas contra la rabia recibió la orden de detener la producción (Top Chinese rabies vaccine maker ordered to stop production over forged data) por Angus Liu FiercePharma, 17 de julio de 2018
<https://www.fiercepharma.com/vaccines/top-chinese-rabies-vaccine-maker-ordered-to-stop-production-over-forged-data> Traducido por Salud y Fármacos y disponible en Boletín Fármacos -Ética y Ensayos Clínicos 21(4) bajo Conducta de la industria

Valsartán. Actualización de la información de los medicamentos con valsartán retirados del mercado

AEMPS, 2 de agosto de 2018

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2018/NI-AEMPS_13-2018-valsartan.htm

Referencia: AEMPS, 13/2018

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informó el pasado 5 de julio sobre la aparición de N-Nitrosodimetilamina NDMA, impureza probablemente carcinogénica (según la clasificación de la IARC de la OMS) en determinados medicamentos que contienen valsartán [1].

En ese momento la AEMPS ordenaba en aplicación del principio de precaución la retirada de los medicamentos.

Hoy la Agencia Europea de Medicamentos (en adelante EMA) acaba de hacer público un comunicado en el que informa de una evaluación preliminar del riesgo para los pacientes que hayan tomado los medicamentos afectados por la alerta [2]. Tras esta evaluación preliminar la EMA estima que pudiera haber un caso extra de cáncer por cada 5000 pacientes que hayan tomado los medicamentos afectados por la alerta a la dosis más alta (320 mg/día) todos los días durante 7 años.

Esta estimación es un riesgo teórico incluyendo varias de las peores asunciones y extrapolado a partir de estudios en animales, riesgo que se puede considerar muy bajo comparado con el que suponen otras exposiciones ambientales.

El procedimiento de evaluación de riesgos

A nivel europeo se realiza una evaluación del riesgo en el marco de un procedimiento uniforme en toda la UE.

La Comisión Europea ha lanzado el 5 de julio de 2018 un procedimiento de arbitraje (artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE) para revisar la necesidad de actuaciones europeas ante esta situación para lo cual se están evaluando los niveles de impureza en los medicamentos afectados, que se espera sean inferiores a los encontrados en el principio activo original, y las condiciones para su formación, el riesgo potencial y la adecuación de los procesos de fabricación y las especificaciones del producto terminado.

El objetivo del procedimiento es tomar medidas armonizadas para proteger a los pacientes en todos los Estados miembros de la UE.

De la conclusión de este arbitraje eventualmente se determinarán posibles medidas adicionales de seguimiento de los usuarios.

Se recuerda que se ha procedido a la retirada de los lotes afectados de los medicamentos e intercambio de las especialidades afectadas con la intervención de las comunidades autónomas, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [1]

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Web. Nota informativa Ref. ICM (CONT), 8/2018. Retirada del mercado de algunos lotes de medicamentos que contienen valsartán. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2018/NI_ICM-CONT_08-2018-retirada-valsartan.htm
2. Agencia Europea de Medicamentos. Web. 2/8/2018. Update on review of recalled valsartan medicines. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/08/news_detail_003000.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Actualización, 14 de septiembre de 2018 (Zachary Brennan, Regulatory Focus https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/9/valsartan-recalls-health-canada-spots-second-impurity?utm_source=MagnetMail&utm_medium=Email%20&utm_campaign=RF%20Today%20%7C%2013%20September)

La FDA, Health Canada y EMA detectan una segunda impureza en valsartan.

Tras la identificación de una impureza conocida como N-nitrosodimetilamina (NDMA) valsartán, en el medicamento para disminuir la presión arterial, la FDA, EMA y Health Canada anunciaron el jueves que se ha encontrado una segunda impureza, llamada N-nitrosodietilamina (NDEA), en el valsartan fabricado por Zhejiang Huahai Pharmaceuticals en China.

La FDA también dijo el jueves que sus últimas pruebas del producto muestran una impureza inesperada adicional en tres lotes de productos de valsartán de Torrent Pharmaceuticals que ya se habían retirado. Estos productos de Torrent se incluyeron en el retiro que realizó la compañía el 23 de agosto de 2018.

Tanto NDEA como NDMA están clasificados como probables productos carcinogénicos para los humanos, lo que significa que su exposición a largo plazo podría causar cáncer.

La FDA y la Agencia Europea de Medicamentos descubrieron que Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (ZHP) encontró NDEA en varios lotes de su API de valsartán. La FDA inmediatamente comenzó a reanalizar todos los productos y la API de valsartán, incluyendo los productos retirados del mercado y los comercializados actualmente en EE UU, para confirmar la presencia de NDEA. Según las pruebas que la FDA ha realizado hasta la fecha, la agencia descubrió NDEA en algunos de los APIs de valsartan de ZHP. Esta impureza también se encontró en las tabletas valsartan 160mg (lote BV47D001) y 320mg (lotes BV48D001 y BV48D002) de Torrent, que se fabricaron utilizando API de ZHP y se incluyeron en el retiro anterior.

"En este momento, la información adicional sobre NDEA es muy limitada", dijo Health Canada, señalando que está "evaluando el problema y actualizará a los canadienses a medida que haya más información disponible, incluyendo si la presencia de NDEA

afecta la evaluación de riesgos para la salud que está haciendo Health Canada de los productos de valsartán que contienen NDMA".

Todos los medicamentos que contienen valsartán fabricado por Zhejiang Huahai Pharmaceuticals han sido retirados del mercado en Canadá, tras identificarse la primera impureza a principios de este verano. Del mismo modo, en EE UU, donde se detectaron problemas de fabricación dos años antes de la retirada, la FDA actualizó su lista de productos de valsartán que están siendo retirados del mercado y la lista de productos de valsartán que no están siendo retirados del mercado para incorporar retiros de productos que contienen valsartán y que ha fabricado Hetero Labs Limited, en India, etiquetado como Camber Pharmaceuticals Inc.

Estudio danés

Mientras tanto, un estudio del registro danés ha analizado si la tasa de incidencia de cáncer es más alta entre las personas tratadas con valsartán, y concluyó que "en la actualidad no se puede observar una mayor incidencia de cáncer".

La Agencia Danesa de Medicamentos suspendió en julio todas las ventas de productos específicos de valsartán en las farmacias danesas.

Actualización de EMA

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) anunció el jueves que, en línea con una evaluación previa, el riesgo de desarrollar cáncer durante el transcurso de la vida se considera bajo y se estima que es del orden de 1 en 5.000 pacientes adultos que consumieran un medicamento con el valsartán afectado, en la dosis más alta (320 mg), todos los días desde julio de 2012 a julio de 2018.

La EMA, el mes pasado, también dijo que se detectaron niveles bajos de NDMA en el principio activo de valsartán fabricado por una segunda compañía, Zhejiang Tianyu.

"Los pacientes que han tomado tratamientos con dosis más bajas o por períodos de tiempo más cortos tendrán un riesgo menor. "El riesgo también será menor para los pacientes que tomaron valsartán producido por Zhejiang Tianyu, ya que tenía cantidades más pequeñas de NDMA que el valsartán producido por Zhejiang Huahai", dijo EMA.

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Enfermeros piden marcar medicamentos peligrosos para evitar riesgo para salud

La Vanguardia, 2 de agosto de 2018

<https://www.lavanguardia.com/vida/20180802/451189281361/enfermeros-piden-marcar-medicamentos-peligrosos-para-evitar-riesgo-para-salud.html>

El Sindicato de Enfermería (SATSE) ha reclamado al Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social que marque los medicamentos peligrosos en su etiquetado y prospecto para evitar riesgos para la salud de los pacientes y de los profesionales sanitarios que los usan y administran.

En un comunicado, este sindicato explica que ésta es una de las alegaciones al proyecto de Real Decreto que modifica la regulación actual relativa al procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamento de uso humano.

"Las enfermeras y enfermeros manejan y administran distintos medicamentos peligrosos de uso común en numerosas unidades y ámbitos sanitarios", señala el sindicato, que alerta de que esos fármacos "conllevan graves riesgos para su salud, como

desarrollar algún tipo de cáncer o sufrir malformaciones o abortos en caso de embarazo".

SATSE propone incluir ese símbolo o sigla, como se hace en medicamentos que pueden reducir la capacidad de conducir o manejar maquinaria peligrosa, para que los profesionales sanitarios no tengan que recurrir a una base de datos específica.

Además, sugiere que se incluyan también en la ficha técnica, etiquetado y prospecto de los medicamentos las recomendaciones de preparación y administración que aparecen en la base de datos publicada y actualizada de manera permanente por el Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo del Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social.

La Confederación Europea de Sindicatos Independientes (CESI), a propuesta de SATSE, ha trasladado a la Comisión Europea la necesidad de contar con una norma a nivel europeo que obligue a los estados a establecer medidas de prevención y protección ante manipulado de este tipo de medicamentos.

El Sindicato resalta que son muchos los riesgos derivados del uso de fármacos peligrosos por parte de estos profesionales ya que son los que con más frecuencia manipulan los mismos (fragmentación de comprimidos, apertura de ampollas o extracción de viales).

Claritromicina: la FDA advierte que este antibiótico puede aumentar el riesgo de muerte (*Antibiotic clarithromycin may increase risk of death, FDA warns*)

Worst Pills Best Pills Newsletter, junio de 2018

Traducido por William Louth

EL 22 de febrero, la FDA alertó que el uso de claritromicina, un antibiótico macrólido comúnmente prescrito (BIAXIN, PREVPAC) puede aumentar el riesgo de problemas cardíacos o la muerte años después en pacientes con enfermedades cardíacas [1].

Consecuentemente, la FDA ha agregado nuevas advertencias acerca de este riesgo en las etiquetas de este fármaco y ha recomendado a los profesionales de salud que consideren la prescripción de otros antibióticos para este tipo de pacientes.

Descripción general de la claritromicina

La claritromicina, un antibiótico de la clase de los macrólidos [2] fue aprobada por la FDA en 1991. Los macrólidos son una familia de fármacos que también incluye a la azitromicina (ZITHROAX, ZMAX) y a la eritromicina (E.E.S., E.E.S 400, ERY'TAB, ERYC, ERYPED, PCE). La claritromicina está aprobada para el tratamiento de una variedad de infecciones bacterianas agudas leves a moderadas, incluyendo exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónicas en adultos, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones de oídos en niños, sinusitis maxilares, infecciones cutáneas y amigdalitis. También se usa en combinación con otros fármacos para el manejo de úlcera péptica causada por la bacteria *Helicobacter pylori*.

La claritromicina solamente está disponible en fórmulas de administración oral. Dependiendo de la infección que esté siendo

tratada, este fármaco se prescribe en dosis que varían entre los 500 y los 1000 miligramos (mg) diarios, durante siete a 14 días.

Las reacciones adversas más frecuentes de la claritromicina observadas en ensayos clínicos son dolor abdominal, diarrea, vómito y alteraciones del gusto. Este fármaco también puede causar daño hepático, reacciones alérgicas severas, infecciones fúngicas vaginales, dolor de cabeza, insomnio y erupciones cutáneas.

La claritromicina, así como otros macrólidos, ha sido asociada con un aumento en el riesgo de prolongación del segmento QT, un cambio en la actividad eléctrica cardíaca que puede llevar a una alteración fatal del ritmo cardíaco conocida como Torsades de Pointes, la cual resulta en muerte súbita.[3] Es importante recalcar que esta toxicidad cardíaca ocurre a corto plazo, mientras se está recibiendo el fármaco y, evidentemente, no se asocia con riesgos cardíacos a largo plazo que comenta la FDA en la advertencia reciente.

La advertencia de la FDA

La advertencia de la FDA se basa en un gran ensayo clínico aleatorio llamado CLARIOR [4, 5]. Este ensayo se basó en la teoría de que la inflamación producida por cierto tipo de bacterias, tales como la *Chlamydia pneumoniae*, puede jugar un papel en el desarrollo de enfermedad de las arterias coronarias.

El ensayo clínico CLARICOR se llevó a cabo en Dinamarca e incluyó a 4.373 sujetos con enfermedad coronaria estable quienes previamente habían sido diagnosticados con infarto al miocardio o angina (dolor torácico debido a la disminución de la luz de las arterias coronarias) [6]. Los sujetos—que fueron reclutados de 1999 a 2000—fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento de dos semanas con claritromicina, a una dosis de 500mg o placebo una vez al día. Los investigadores obtuvieron información acerca de las muertes y hospitalizaciones de los sujetos de estudio por enfermedad cardiovascular (tales como infartos al miocardio o eventos cerebrovasculares) durante los siguientes 10 años.

En lugar de demostrar que un tratamiento de dos semanas de claritromicina haya beneficiado a los pacientes con enfermedad coronaria, el ensayo clínico reveló de manera inesperada mayores tasas de mortalidad por cualquier tipo de enfermedad cardiovascular en aquellos sujetos que recibieron claritromicina en comparación con aquellos que recibieron placebo [7]. Este incremento en la tasa de mortalidad se hizo aparente una vez que se hizo el seguimiento de los sujetos de estudio durante un año o más después de haber recibido el tratamiento antibiótico durante 15 días. La FDA recalcó que “no existe una explicación acerca de cómo la claritromicina conlleva a más muertes que el placebo”.

La FDA también reportó que entre seis estudios observacionales sobre pacientes con o sin enfermedad de las arterias coronarias que han sido publicados, dos revelaron evidencia de un aumento en el riesgo a largo plazo de muerte o de otros problemas serios relacionados con el corazón asociados al uso de claritromicina, mientras que otros cuatro no. Sin embargo, la FDA hizo notar que todos los estudios observacionales tuvieron limitaciones y que el ensayo clínico aleatorizado CLARICOR aportó la evidencia más fuerte del aumento en el riesgo de muerte. Se

desconoce si este riesgo con la claritromicina se extiende a pacientes sin enfermedad cardíaca.

Qué puede hacer usted

Si usted tiene alguna enfermedad cardíaca, informe a los profesionales de salud que lo atienden, especialmente cuando le prescriban un antibiótico para tratar una infección. Si usted tiene alguna enfermedad cardíaca y desarrolla una infección bacteriana que requiera antibiótico, usted deberá evitar el uso de claritromicina, a menos que no haya algún otro antibiótico adecuado. Usted deberá buscar atención médica inmediatamente si alguna vez experimenta síntomas de ataque cardíaco o de evento cerebral vascular (embolias, infarto cerebral, hemorragia cerebral), tales como dolor en el pecho, falta de aire o problemas para respirar, dolor o debilidad en alguna parte o lado de su cuerpo, o alteraciones del habla.

Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA review finds additional data supports the potential for increased long-term risks with antibiotic clarithromycin (Biaxin) in patients with heart disease. February 22, 2018. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm597289.htm> (<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm597289.htm>). Accessed April 5, 2018.
2. AbbVie. Label: clarithromycin (BIAXIN). June 2017. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050662s058,050698s038,050775s0261bl.pdf (www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050662s058,050698s038,050775s0261bl.pdf). Accessed April 5, 2018.
3. Worst Pills, Best Pills. Drug profile: azithromycin (ZITHROMAX, ZMAX); clarithromycin (BIAXIN, BIAXIN-XL, PREVPAC). http://www.worstpills.org/member/drugprofile.cfm?m_id=250 (http://www.worstpills.org/member/drugprofile.cfm?m_id=250). Accessed April 5, 2018.
4. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA review finds additional data supports the potential for increased long-term risks with antibiotic clarithromycin (Biaxin) in patients with heart disease. February 22, 2018. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm597289.htm> (<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm597289.htm>). Accessed April 5, 2018.
5. Winkel P, Hilden J, Hansen JF, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all- cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 1;182:459-465.
6. Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Randomised placebo controlled multicenter trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ*. 2006;332(7532):22-27.
7. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA review finds additional data supports the potential for increased long-term risks with antibiotic clarithromycin (Biaxin) in patients with heart disease. February 22, 2018. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm597289.htm> (<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm597289.htm>). Accessed April 5, 2018.

Fluoroquinolonas. **La FDA refuerza la información de seguridad sobre hipoglucemia grave y los efectos secundarios para la salud mental con antibióticos a base de fluoroquinolonas. Se requieren cambios en las etiquetas**
FDA, 10 de julio de 2018

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm613700.htm>

La FDA, refuerza las advertencias actuales en la información farmacológica de que los antibióticos a base de fluoroquinolonas pueden causar importantes hipoglucemias y determinados efectos secundarios en la salud mental. La hipoglucemia puede causar graves problemas, incluido coma, en especial en personas mayores y pacientes con diabetes que toman medicamentos para reducir el azúcar en sangre. Estamos haciendo estos cambios porque una revisión reciente encontró informes sobre efectos secundarios mortales de la hipoglucemia y efectos secundarios adicionales en la salud mental.

Estamos solicitando estas actualizaciones en las etiquetas de los medicamentos y en las Guías de los medicamentos para pacientes para toda la clase de fluoroquinolonas (consulte la Lista de fluoroquinolonas aprobadas por la FDA para uso sistémico). Esto afecta solamente a las formulaciones de fluoroquinolonas administradas por vía oral o inyectable. Los trastornos de la glucemia, incluidas hipo- e hiperglucemia, ya figuran como advertencia en la mayor parte de las etiquetas de las fluoroquinolonas. Sin embargo, estamos agregando que la hipoglucemia, o bajos niveles de azúcar en la sangre, puede causar coma.

En todas las clases de antibióticos a base de fluoroquinolonas, ya se describe una gama de efectos secundarios en la salud mental en el título Efectos en el sistema nervioso central de la sección Advertencias y precauciones de la etiqueta de los medicamentos, los cuales difieren según cada medicamento. Los nuevos cambios en las etiquetas harán que los efectos secundarios en la salud mental sean más notorios y congruentes en toda la clase de fluoroquinolonas para uso sistémico. Los efectos secundarios en la salud mental que deben agregarse o actualizarse en todas las fluoroquinolonas son trastornos de la atención, desorientación, agitación, nerviosismo, alteraciones de la memoria y trastornos graves de las capacidades mentales, llamados delirio.

Los antibióticos a base de fluoroquinolonas están aprobados para tratar determinadas infecciones bacterianas graves y se usan hace más de 30 años. Actúan eliminando las bacterias que causan la enfermedad o deteniendo su crecimiento. Sin tratamiento, algunas infecciones pueden propagarse y causar graves problemas de salud (consulte la Lista de fluoroquinolonas aprobadas por la FDA para uso sistémico).

Los pacientes deben informar a sus profesionales de la salud si están tomando medicamentos para la diabetes cuando este esté considerando recetar un antibiótico y también si tienen hipoglucemia o síntomas de ella cuando toman alguna fluoroquinolona. En caso de pacientes con diabetes, el profesional de la salud puede pedirles que se controlen la glucemia con más frecuencia cuando tomen alguna fluoroquinolona. Las señales o los síntomas precoces de hipoglucemia incluyen los siguientes:

Confusión
Mareos
Inestabilidad
Apetito inusual
Dolor de cabeza
Irritabilidad
Palpitaciones o pulso muy acelerado

Palidez
Sudor
Temblor
Debilidad
Ansiedad inusual

Hable con su profesional de la salud sobre cómo tratarse si sospecha que tiene hipoglucemia. Los síntomas de hipoglucemia pueden evolucionar y volverse mortales. Por lo tanto, busque ayuda de inmediato llamando al 911 o yendo a la sala de emergencias si presenta síntomas más graves, entre ellos, confusión, incapacidad de realizar tareas de rutina, visión borrosa, convulsiones o pérdida de consciencia. Los pacientes también deben informar a su profesional de la salud de inmediato si observan cambios en el estado de ánimo, en el comportamiento o en el pensamiento. Lea la Guía del medicamento para pacientes que recibe con su receta de antibiótico a base de fluoroquinolona, la cual explica los beneficios y los riesgos del medicamento.

Los profesionales de la salud deben conocer los potenciales riesgos de hipoglucemia que a veces causan coma y que se presentan con más frecuencia en personas mayores y pacientes con diabetes que toman hipoglucemiantes orales o insulina. Alerta a los pacientes sobre los síntomas de la hipoglucemia, controle con cuidado la glucemia de estos pacientes y hable con ellos sobre cómo deben tratarse si tienen síntomas de hipoglucemia. Informe a los pacientes sobre el riesgo de presentar reacciones adversas psiquiátricas que pueden aparecer después de una sola dosis. Suspenda de inmediato el tratamiento con fluoroquinolonas si el paciente informa cualquier efecto secundario del sistema nervioso central, incluidas reacciones adversas psiquiátricas, o trastornos de la glucemia y cambie por un antibiótico que no sean fluoroquinolonas si fuera posible. Suspenda de inmediato el tratamiento con fluoroquinolonas si el paciente informa efectos secundarios graves que incluyan tendones, músculos, articulaciones o nervios y cambie por un antibiótico que no sean fluoroquinolonas para completar el curso del tratamiento del paciente. Los profesionales de la salud no deben recetar fluoroquinolonas a pacientes que tengan otras opciones de tratamiento para sinusitis bacteriana aguda (ABS, por sus siglas en inglés), exacerbación aguda de la bronquitis crónica (ABECB, por sus siglas en inglés) e infecciones del tracto urinario sin complicaciones (uUTI, por sus siglas en inglés) porque los riesgos superan los beneficios en estos pacientes.

La FDA continúa monitoreando y evaluando la seguridad y la eficacia de los medicamentos después de aprobarlos y de su salida al mercado. En el caso de las fluoroquinolonas, revisamos informes de casos presentados ante la FDA* y bibliografía médica publicada de pacientes aparentemente sanos que presentaron graves cambios en el estado de ánimo, comportamiento y en la glucemia mientras se trataban con fluoroquinolonas de uso sistémico (consulte Resumen de la información sobre los nombres de las fluoroquinolonas y la cantidad de los reportes). Algunos de los efectos secundarios en la salud mental ya se incluyen en algunas de las etiquetas y algunos eventos se incluyen usando términos similares, pero no todas las etiquetas de las fluoroquinolonas proporcionaban esta información. Como resultado, estamos solicitando algunos cambios en la sección Advertencias y precauciones de la etiqueta de las fluoroquinolonas. Se agregarán detalles que describan

coma hipoglucémico, y el nuevo subtítulo "Reacciones adversas psiquiátricas" dentro de "Efectos en el sistema nervioso central" ayudará a aclarar e identificar los efectos secundarios en la salud mental.

Con anterioridad, comunicamos información de seguridad relacionada con las fluoroquinolonas en mayo de 2016 (limitando el uso para determinadas infecciones sin complicaciones), julio de 2016 (efectos secundarios incapacitantes), agosto de 2013 (neuropatía periférica) y julio de 2008 (tendinitis y ruptura de tendones).

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

Inhibidores de la SGLT2. La FDA advierte acerca de casos poco frecuentes de una infección grave del área genital con los inhibidores del SGLT2 para la diabetes

FDA, 29 de agosto de 2018

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm619785.htm>

La FDA advierte que se han informado casos de una infección poco frecuente pero grave de los genitales y el área que los rodea con la clase de medicamentos para la diabetes tipo 2 llamada inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Esta infección grave pero poco frecuente, llamada fascitis necrosante del periné, también es conocida como gangrena de Fournier. Estamos exigiendo que se agregue una nueva advertencia acerca de este riesgo a la información farmacológica de todos los inhibidores del SGLT2 y a la [Guía del Medicamento](#) del paciente.

Los inhibidores del SGLT2 están aprobados por la FDA para su uso junto con una dieta y ejercicios para disminuir la glucemia en adultos con diabetes tipo 2. Los inhibidores del SGLT2 reducen la glucemia al provocar que los riñones eliminen azúcar del cuerpo a través de la orina. Aprobados en 2013 por primera vez, los medicamentos de la clase de inhibidores del SGLT2 incluyen canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina (consulte Inhibidores del SGLT2 aprobados por la FDA). Además, la empagliflozina está aprobada para disminuir el riesgo de muerte por ataque cardíaco y accidente cerebrovascular en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardíaca. Si no se trata, la diabetes tipo 2 puede causar problemas graves, incluida ceguera, daño neural y renal y enfermedad cardíaca.

Los pacientes deben buscar atención médica de inmediato si experimentan cualquier síntoma de hipersensibilidad, enrojecimiento o hinchazón de los genitales o el área desde los genitales hasta el recto y tienen fiebre superior a 100.4 °F o una sensación general de malestar. Estos síntomas pueden empeorar rápidamente, por lo cual es importante procurar un tratamiento de inmediato.

Los profesionales de la salud deben evaluar a los pacientes para detectar si tienen gangrena de Fournier si presentan los síntomas descritos anteriormente. Si se sospecha su presencia, deben comenzar de inmediato con antibióticos de amplio espectro y

desbridamiento quirúrgico si es necesario. Deben suspender el inhibidor del SGLT2, monitorear de cerca la glucemia y proporcionar un tratamiento alternativo adecuado para el control glucémico.

La gangrena de Fournier es una infección bacteriana muy poco frecuente pero potencialmente mortal del tejido debajo de la piel que rodea los músculos, los nervios, la grasa y los vasos sanguíneos del periné. Las bacterias, por lo general, ingresan al cuerpo a través de un corte o una lesión en la piel, donde se propagan con rapidez y destruyen el tejido que infectan. La diabetes es un factor de riesgo para desarrollar la gangrena de Fournier; sin embargo, esta afección todavía es poco frecuente entre pacientes diabéticos. La bibliografía general publicada acerca de la incidencia de la gangrena de Fournier en hombres y mujeres es muy limitada. Las publicaciones informan que la gangrena de Fournier ocurre en 1.6 de cada 100,000 hombres por año en los EE UU y con mayor frecuencia, en hombres de 50 a 79 años (3,3 de cada 100.000) [1-3]. En nuestra serie de casos, sin embargo, observamos eventos tanto en hombres como en mujeres.

En los cinco años que hay desde marzo de 2013 hasta mayo de 2018, identificamos 12 casos de gangrena de Fournier en pacientes que toman un inhibidor del SGLT2. Esta cantidad incluye solo informes enviados a la FDA* y que se encuentran en la bibliografía médica [4-6], por lo cual pueden existir casos adicionales que desconocemos. En 2017, se estima que 1.700.000 de pacientes recibieron una receta despachada para un inhibidor del SGLT2 de farmacias minoristas para pacientes ambulatorios de EE UU [7]. Si bien la mayoría de los casos de gangrena de Fournier se habían informado previamente en hombres, nuestros 12 casos incluyeron 7 hombres y 5 mujeres. La gangrena de Fournier se desarrolló en un lapso de varios meses después de que los pacientes comenzaran a tomar un inhibidor del SGLT2 y, en la mayoría de los casos, se suspendió el medicamento. La totalidad de los 12 pacientes fueron hospitalizados y necesitaron cirugía. Algunos pacientes requirieron múltiples cirugías que

ocasionaron deformaciones, algunos presentaron complicaciones y un paciente murió. En comparación, se identificaron solo seis casos de gangrena de Fournier (todos en hombres) en la revisión de otras clases de medicamentos antidiabéticos durante un período de más de 30 años.

Para ayudar a la FDA a hacer el seguimiento de cuestiones de seguridad con los medicamentos, instamos a los pacientes y a los profesionales de la salud a informar los efectos secundarios que involucren inhibidores del SGLT2 u otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice “Comuníquese con la FDA”.

*Los casos fueron informados al [Sistema de Denuncia de Eventos Adversos de la FDA \(FAERS\)](#).

Inhibidores del SGLT2 aprobados por la FDA

Nombre comercial	Principio activo
Invokana	canagliflozina
Invokamet	canagliflozina y metformina
Invokamet XR	canagliflozina y metformina de liberación prolongada
Farxiga	dapagliflozina
Xigduo XR	dapagliflozina y metformina de liberación prolongada
Qtern	dapagliflozina y saxagliptina
Jardiance	empagliflozina
Glyxambi	empagliflozina y linagliptina
Synjardy	empagliflozina y metformina
Synjardy XR	empagliflozina y metformina de liberación prolongada
Steglatro	ertugliflozina
Segluromet	ertugliflozina y metformina
Steglujan	ertugliflozina y sitagliptina

Reacciones Adversas e Interacciones

Se advierte a los pensionistas que no mezclen estatinas y remedios herbales (*Pensioners warned not to mix statins and herbal remedies*)

Henry Bodkin

The Telegraph, 25 de septiembre de 2018

<https://www.telegraph.co.uk/news/2018/09/24/pensioners-warned-not-mix-statins-herbal-remedies/>

Traducido por Salud y Fármacos

Los investigadores han advertido que más de un millón de jubilados corren el riesgo de empeorar sus posibilidades de sufrir un ataque cardíaco o un derrame cerebral cuando toman remedios a base de hierbas junto con estatinas y warfarina.

Un nuevo estudio encontró que las personas mayores que toman medicamentos que salvan vidas a menudo también toman tres o más suplementos herbales, como la hierba de San Juan o el ginseng, lo que puede reducir el efecto de los medicamentos.

Sus autores dijeron que las personas que ingieren regularmente medicamentos a base de hierbas (HMP) deben informar a su médico de cabecera para que les puedan explicar los riesgos de sus posibles interacciones con la medicación convencional.

El estudio, publicado en el *British Journal of General Practice*, analizó los datos de los pacientes de dos clínicas y encontró que un tercio de los mayores de 65 años tomaban medicamentos recetados y remedios herbales.

De estos, un tercio corría el riesgo de sufrir una interacción hierba-droga, que si se aplica a la población del Reino Unido significa que 1,3 millones están en riesgo.

Se cree que aproximadamente cinco millones de personas toman estatinas todos los días para controlar sus niveles de colesterol, mientras que cerca de un millón toman warfarina.

Además de advertir que la eficacia de estos medicamentos puede reducirse, el estudio identificó una serie de combinaciones de

medicamentos y productos herbales que conllevan un "riesgo importante".

Estos incluyen la mezcla de bonecal con levotiroxina, el medicamento para la tiroides, la menta con lansoprazole, que regula el ácido del estómago, y la hierba de San John con la amlodipina, que se usa para tratar la hipertensión arterial.

Los autores de la Universidad de Hertfordshire advirtieron que los peligros incluían una mayor concentración de glucosa en la sangre y el riesgo de sangrado.

"Algunos pacientes no consideran a los HMP y a los suplementos dietéticos como medicamentos", escribieron.

"Incluso cuando se les pregunta, es posible que no siempre recuerden que deben revelarlos.

"Esto subraya la necesidad de hacer preguntas directas y de que los profesionales de la salud pregunten sobre el uso de HMP y suplementos por nombre, porque esta investigación ha demostrado que tienen un gran riesgo de interacciones".

Agregaron: "Los médicos de cabecera deben hacer preguntas rutinarias sobre el uso de hierbas y suplementos para identificar y tratar a los adultos mayores con un riesgo potencial de experimentar reacciones adversas a los medicamentos".

Según la encuesta, las mujeres tenían aproximadamente el doble de probabilidades de usar medicamentos recetados junto con suplementos dietéticos que los hombres, 43,4% en comparación con 22,5.

Los suplementos dietéticos más utilizados fueron el aceite de hígado de bacalao, la glucosamina, las multivitaminas y la vitamina D. Mientras que los medicamentos herbales comunes fueron el aceite de onagra, la valeriana y un producto herbal de marca que incluye lúpulo, genciana y flor de la pasión.

El estudio sugirió que los médicos deberían imprimir las advertencias sobre los riesgos de interactuar con las hierbas en las recetas, y que los farmacéuticos deberían estar capacitados para preguntar a los clientes qué suplementos herbales están tomando.

"El enlace con los farmacéuticos de la comunidad también podría crear conciencia sobre un problema potencial, en particular para las personas mayores que toman warfarina y estatinas", dijo.

Ciertas características demográficas y clínicas están asociadas al uso concurrente de medicamentos.

Además de las mujeres, las personas en grupos de edad avanzada, las personas con enfermedades crónicas como la diabetes y la hipertensión, las personas con educación inferior a la secundaria y las personas de bajos ingresos tienen más probabilidades de estar utilizando simultáneamente medicamentos y suplementos a base de hierbas.

El nuevo estudio sigue una revisión que realizó la Universidad de Stellenbosch y fue publicada en enero, documentando docenas de casos en que tratamientos alternativos parecían haber alterado los

efectos de los medicamentos recetados, ya sea diluyéndolos, haciéndolos más potentes o causando efectos secundarios potencialmente peligrosos.

La presidenta del Royal College of GPs, la profesora Helen Stokes-Lampard, dijo: "Nuestra población va envejeciendo, lo que significa que cada vez hay más personas que viven más tiempo, a menudo con más de una afección a largo plazo y, como resultado, a menudo toman, de manera adecuada, múltiples medicamentos prescritos para el tratamiento y manejo de estos problemas.

"Lo importante es que el médico de cabecera del paciente esté al tanto de todos los medicamentos y suplementos que toma un paciente, para que pueda vigilar si interactúan entre sí".

"Es posible que los pacientes no piensen en mencionar a su médico de cabecera qué medicamentos a base de hierbas o suplementos dietéticos están tomando, pero esta investigación es un recordatorio útil de que los pacientes deben divulgar todos los medicamentos que están usando, incluyendo los medicamentos naturales o herbales, para que el GP pueda sopesar todos los beneficios y riesgos, y advertir sobre cualquier posible interacción adversa".

El COFB crea una guía sobre interacciones de fármacos cardiovasculares con alimentos

El Global, 11 de abril de 2018

<http://www.elglobal.net/farmacia/el-cofb-guia-sobre-interacciones-de-farmacos-cardiovasculares-con-alimentos-FN1492430>

Con cada búsqueda, el farmacéutico puede acceder a fichas y monografías de las interacciones, decálogos, así como a recomendaciones de uso dirigidas a profesionales sanitarios.

Las interacciones con medicamentos pueden producir una potenciación o disminución de la actividad del fármaco que puede comportar una alteración en la respuesta terapéutica o la aparición de efectos adversos, aspectos que pueden ser especialmente graves ante enfermedades cardiovasculares. Este es el caso, por ejemplo, de los anticoagulantes Warfarina y Acenocumarol, que entre los dos presentan más de 30 interacciones con alimentos y plantas (vitaminas, té, algunos zumos de fruta...). Además, a menudo no es fácil ni ágil encontrar información rápida y válida sobre las interacciones.



Para dar respuesta a esta problemática, el Colegio de Farmacéuticos de Barcelona (COFB) ha creado una herramienta

de consulta profesional que integra, en una misma plataforma, las interacciones de fármacos de uso en patologías cardiovasculares con alimentos, complementos alimenticios y/o plantas medicinales, todas ellas centradas en la evidencia publicada en revistas científicas y recogida en bases de datos como NaturalDataBase y Micromedex.

La iniciativa se ha realizado a través de la Vocalía de Alimentación y Nutrición y la de Plantas Medicinales del COFB, en colaboración con los Departamentos de Nutrición, Ciencias de la Alimentación y Gastronomía y de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona, en el marco de un convenio que firmaron ambas instituciones a través de la Fundación Bosch y Gimpera.

Para utilizar esta herramienta, lo primero que tiene que hacer el farmacéutico es acceder a través del web de colegiados y buscar por grupo terapéutico o fármaco, o bien por alimento, planta medicinal o complemento. Una vez hecho esto, en caso de que exista algún tipo de interacción, le aparece una ficha con la descripción de la interacción, recomendaciones de uso dirigidas a profesionales sanitarios, así como información que pueden hacer extensible a los pacientes, el efecto y mecanismo de la interacción y referencias bibliográficas en que está basado el nivel de evidencia.

De esta forma, si el profesional farmacéutico quiere consultar qué interacciones puede tener, por ejemplo, el grupo terapéutico anticoagulante, después de hacer la búsqueda accede a una ficha en que se lo informa que la Vitamina E puede causar posibles efectos hemorrágicos –puede interferir con los factores de la coagulación dependientes de vitamina K en dosis superiores a los 300 mg- y se le recomienda que aconseje al usuario consultar al médico o profesional de la salud antes de tomar complementos o fármacos con vitamina E.

Teniendo esto en cuenta, gracias a esta herramienta innovadora, ágil y multidisciplinar que va más allá de interacciones con una hipótesis teórica, el farmacéutico puede acceder a información práctica consensuada a nivel clínico, significativa y actualizada que, a la vez, facilita la atención farmacéutica personalizada.

El decálogo de las interacciones

Además de la base de datos, incorpora un sistema de registro y notificación de interacciones por parte de los profesionales a partir de un cuestionario validado de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y ofrece otros recursos relacionados con este campo que pueden ser útiles en el día a día del farmacéutico. Uno de ellos es un decálogo en el que se recogen los principales puntos a tener en cuenta, como por ejemplo, no tomar zumo de pomelo con determinados fármacos antiarrítmicos o estatinas, entre otros; y con los antagonistas de la vitamina K warfarina y acenocumarol, evitar las dietas ricas en proteínas, los zumos de pomelo y arándanos y más de dos tazas de infusión de té verde.

La formación, clave para el farmacéutico

La formación es una de las piezas clave para que el conocimiento del farmacéutico se mantenga actualizado y se adapte a las nuevas necesidades. En esta línea, en el mes de marzo tuvo lugar al COFB el curso “Interacciones plantas medicinales y alimentos con medicamentos”, que tuvo como objetivo dotar al

farmacéutico de la información necesaria para asesorar al usuario y otros profesionales sanitarios (médicos y enfermeras) sobre precauciones a adoptar en el consumo y prescripción de productos a base de plantas medicinales, complementos alimenticios y alimentos, los posibles efectos adversos y las interacciones con los fármacos prescritos en las patologías que presenta. Durante las sesiones se resolverán casos prácticos para adquirir agilidad en el uso y consulta de las bases de datos que proporcionan información sobre estas interacciones.

Por otro lado, en el ámbito cardiovascular, el COF de Barcelona organizará en mayo una formación relacionada con la cardiometabolismo, término que se utiliza para definir y describir la relación entre la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares. La finalidad es integrar los diferentes tratamientos del enfermo con cardiometabolismo (farmacológico, complementos alimenticios, fitoterapéutico, consejo alimentario), tener más herramientas para actuar ante las posibles interacciones y asesorar al enfermo sobre precauciones a adoptar en el uso de medicamentos y otros productos, los posibles efectos adversos y las interacciones con los fármacos prescritos para las patologías que presenta.

Apremilast: riesgo de suicidio

Revue prescrire 2017; 35(405): 508

Traducido por Salud y Fármacos

Apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 4 (PDE4), administrado por vía oral como fármaco inmunosupresor en algunos pacientes con psoriasis en placa o artritis psoriásica. Durante su evaluación clínica inicial, se notificó depresión en el 1,2% de los pacientes tratados con apremilast en comparación con el 0,6% del grupo placebo [1].

A finales de 2016, la Agencia del Medicamento de Francia (ANSM) reportó los datos post-comercialización sobre ideación y comportamiento suicida. A finales de marzo de 2016 se habían notificado 65 casos: 5 suicidios, 4 intentos de suicidio, y 56 casos de ideación o comportamiento suicida. En los 32 casos de los que se dispone información, los pacientes mencionaron una mejora tras interrumpir el tratamiento con apremilast [2].

En la práctica. Es importante informar a los pacientes, y a veces a sus allegados, sobre el riesgo de suicidio, con el fin de detectar un potencial cambio del estado de ánimo o de ideación suicida. Es aconsejable evitar la combinación de apremilast con otros fármacos que podrían exacerbar el riesgo.

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Apremilast. No progress in plaque psoriasis or psoriatic arthritis” *Prescrire Int* 2017; 26 (183): 154.
2. ANSM “Lettre aux professionnels de santé. Otezla (apremilast): nouvelles recommandations importantes concernant les idées et comportements suicidaires” Noviembre 2016: 2 páginas.

Benzodiazepinas: neumonía

Revue Prescrire 2017; 37(405):507

Traducido por Salud y Fármacos

Un estudio de cohortes publicado a comienzos de 2017 ha explorado la relación entre las benzodiazepinas y la neumonía.

La cohorte reunió datos procedentes de unos 50.000 pacientes con Alzheimer, dada la alta frecuencia del uso de benzodiazepinas y de neumonía en esta tipología de pacientes. La inscripción de sujetos se realizó a partir de la base de datos del seguro sanitario de Finlandia. 8.501 sujetos tomaban una benzodiazepina o un hipnótico similar y se compararon con pacientes que no tomaban ninguno de estos fármacos [1].

Durante el periodo de exposición a benzodiazepinas o hipnóticos similares, la incidencia media anual de neumonía fue 8%. El uso de benzodiazepinas o fármacos similares se asoció con un aumento del riesgo de neumonía, con un riesgo relativo (RR) estimado de 1,2 (IC 95%: 1,05-1,4). El riesgo fue particularmente marcado durante los 30 primeros días de exposición [1].

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

Se han sugerido muchos mecanismos de acción. Las benzodiazepinas producen problemas de deglución y el consiguiente riesgo de aspiración. También producen sedación, supresión del reflejo tusígeno y depresión respiratoria, todos los cuales pueden exacerbar un trastorno pulmonar. Se ha sugerido un hipotético efecto inmunosupresor de las benzodiazepinas, pero no se han hallado evidencias que lo apoyen [1,2,3].

En la práctica. Las benzodiazepinas y los hipnóticos relacionados predisponen a padecer una neumonía. Esto debería tenerse en cuenta a la hora de considerar el inicio del tratamiento con estos fármacos, particularmente en pacientes que ya presentan riesgo de neumonía.

Referencias

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

Consecuencias inesperadas del consumo de medicamentos de venta con receta (*Unintended consequences of taking prescription medicines*)

Ronald S. Litman

Inquirer, 20 de junio de 2018

<http://www2.philly.com/philly/health/unintended-consequences-of-taking-prescription-medicines-20180620.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Han sido unas semanas llenas de noticias sobre la seguridad de los medicamentos. En particular, hay dos investigaciones diferentes que subrayan los efectos adversos de tomar medicamentos de venta con receta. Estudios como estos nos

Caracterización de las potenciales interacciones farmacológicas en pacientes de una unidad de cuidados intensivos en un hospital de tercer nivel de Bogotá

Hernández M, Tribiño G, Bustamante C.

Biomedica 2018; 38(3):407-416. doi:

10.7705/biomedica.v38i4.3884.

<https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3884>

Introducción. Las interacciones farmacológicas ocurren con mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos que en otros servicios. Sin embargo, en Colombia son pocos los estudios en que se han evaluado en pacientes críticamente enfermos.

Objetivos. Caracterizar las potenciales interacciones farmacológicas en las prescripciones de pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos y determinar los factores asociados con su aparición.

Materiales y métodos. Se analizó una cohorte retrospectiva de pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos, durante un periodo de siete meses. Las prescripciones diarias se evaluaron en busca de potenciales interacciones farmacológicas mediante el programa Lexicomp™. Se calculó la incidencia de interacciones, se clasificaron según su tipo, gravedad y grado de documentación, y se evaluaron los factores asociados con su aparición mediante regresión logística.

Resultados. La proporción de pacientes con por lo menos una interacción fue de 84 %, en tanto que el 87 % presentó más de una interacción; la mediana fue de seis interacciones por paciente. La más frecuente fue entre el fentanilo y el midazolam (23 %). Las interacciones de gravedad y grado de documentación moderados fueron las más frecuentes (77,6 y 52,6 %, respectivamente). El fármaco índice más frecuente fue el midazolam (12 %) y el precipitante más frecuente, el fentanilo (10,6 %). La edad (odds ratio, OR=3,1) y el número de medicamentos (OR=11,8), se asociaron con la aparición de interacciones.

Conclusiones. Dada su elevada frecuencia y potencial impacto negativo es importante vigilar sistemáticamente las prescripciones en cuidados intensivos para detectar las interacciones, con el fin de contribuir al uso racional de los medicamentos y a mejorar la calidad de la atención.

Precauciones

recuerdan que muchos medicamentos pueden tener consecuencias no deseadas y, en algunos casos, los riesgos pueden superar los beneficios.

El primero se publicó en el Journal of the American Medical Association [1], y los investigadores informan que un porcentaje relativamente grande (37,2 %) de los adultos que residen en EE UU están recibiendo medicamentos recetados que pueden causar o exacerbar la depresión o los síntomas suicidas.

Los autores analizaron los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los años 2005 a 2014. Los medicamentos estudiados fueron los que comúnmente toman los adultos para la

hipertensión, el reflujo ácido, el dolor y el control de la natalidad, entre otros (los autores excluyeron a los adultos que ya estaban tomando antidepresivos).

Los investigadores confirmaron las implicaciones de este hallazgo al determinar que los signos clínicos de depresión se asociaron al uso concurrente de estos medicamentos y eran aproximadamente tres veces más frecuentes si la persona estaba tomando tres o más de dichos medicamentos (15% frente a 4,7%).

El estudio, que se publicó a principios de este mes, no fue diseñado para identificar a los medicamentos que pueden causar los síntomas de depresión. Aún así, es una importante llamada de atención para los pacientes y sus proveedores de atención médica, quienes no siempre prestan atención a la letra pequeña de las etiquetas de los medicamentos que contienen información sobre todos los posibles efectos secundarios. Si está tomando medicamentos recetados y tiene sentimientos persistentes de depresión o pensamientos suicidas, sería prudente hablar de esto con su médico. Es posible que sus síntomas no tengan nada que ver con sus medicamentos, pero es importante que los tenga en cuenta.

Otro estudio reciente se publicó en JAMA Psychiatry. Los investigadores informaron que, entre 2006 y 2010, una muestra de niños de hasta 6 años de edad que recibieron medicamentos para el tratamiento inicial de trastornos de conducta disruptiva acumularon exceso de grasa corporal abdominal y comenzaron a desarrollar signos de diabetes. Lo que fue realmente alarmante es que estos cambios ocurrieron rápidamente, durante los primeros tres meses de tratamiento.

Los medicamentos estudiados se utilizaron "fuera de etiqueta", lo que significa que la FDA no los había aprobado para este uso en particular. Esencialmente, la FDA no ha tenido la oportunidad de examinar críticamente si estos medicamentos son efectivos o no, o si causan efectos secundarios inaceptables cuando se usan para trastornos de la conducta. La obesidad y la diabetes en los niños son especialmente preocupantes debido a su asociación con el desarrollo temprano de la enfermedad cardiovascular y a largo plazo de la diabetes.

Estos estudios refuerzan el principio de las consecuencias no anticipadas al tomar medicamentos recetados. Todos los medicamentos tienen efectos secundarios a ciertas dosis, por lo que equilibrar la utilidad terapéutica con los efectos secundarios no deseados es un desafío continuo. Cuando los efectos secundarios de un medicamento superan sus beneficios, puede ser el momento de hablar con su médico para reevaluar su dosis o considerar posibles alternativas.

Notas

1. Este estudio de cohortes (JAMA. 2018;319(22):2289-2298) involucró a 26.192 adultos, 51,1% mujeres, con edad media de 46,2 años. Los participantes reportaron que estaban consumiendo 200 medicamentos que se han asociado a la depresión y el 7,6% dijeron haber estado deprimidos durante el período del estudio (es decir tuvieron un puntaje 10 o superior en el Patient Health Questionnaire 9).

Nota de Salud y Fármacos. Además, Diana Swift escribió el 12 de junio de 2018 en Medscape (Rx for Depression as potential adverse effect widely used). La prevalencia de uso de medicamentos que se asocian a

la depresión, durante los 30 días previos al estudio, fue de 37,2% (intervalo de confianza [CI] de 95%, 36,0% - 38,3%). Esta prevalencia aumentó con el transcurso del tiempo: en la encuesta 2005-2006 fue de 35,0% (95% CI, 32,2% - 37,9%) y en la 2013-2014 de 38,4% (95% CI, 36,5% - 40,3%) con una $p=,03$.

Entre los medicamentos que se asocian a la depresión figuran los beta-bloqueantes, los inhibidores de la bomba de protones, los analgésicos y los anticonceptivos hormonales.

También aumentó la proporción de pacientes que utilizaron tres o más medicamentos simultáneamente, de 6,9% (95% CI, 6,2% - 7,6%) a 9,5% (95% CI, 8,4% - 10,7%). El riesgo de depresión aumentó con el uso concurrente de varios medicamentos. Mientras la tasa de depresión entre los que no consumían estos medicamentos era de 4,7%, aumentó a 6,9% (95% CI, 6,2% - 7,6%) si consumían un medicamento y a 15,3% (95% CI, 12,0% - 18,6%) si estaban consumiendo al menos tres.

También ha aumentado el consumo de medicamentos asociados a un aumento de los intentos de suicidio, de 17,3% (95% CI, 15,9% - 18,8%) en 2005- 2006 a 23,5% (95% CI, 21,8% - 25,2%) en 2013-2014.

Benzodiazepinas. Expertos advierten que un medicamento de uso frecuente entre adolescentes es tan peligroso como los opiáceos y la heroína (*Experts warn against this common drug for teens, which is just as dangerous as opioids and heroin*)

Herb Scribner

Deseret News, 2 de septiembre 2018

<https://www.wral.com/experts-warn-against-this-common-drug-for-teens-which-is-just-as-dangerous-as-opioids-and-heroin/17814008/>

Traducido por Salud y Fármacos

Expertos advierten a los padres sobre los peligros de una alternativa a los opiáceos de venta con receta y a la heroína.

Según The Pew Charitable Trusts, los especialistas en adicciones dicen haber observado, entre los adolescentes, un aumento del uso de Xanax y otros sedantes clasificados como benzodiazepinas (o "benzos"), aunque es posible que no sean mejores que los opiáceos.

Según Pew Charitable Trusts "Muchos adolescentes creen que Xanax es una alternativa más segura y accesible que los opiáceos de venta con receta y la heroína, y consideran que sus efectos eufóricos son similares".

Los expertos dicen que estos medicamentos pueden ser tan mortales como los opiáceos, especialmente si se combinan con otras drogas o alcohol.

Sharon Levy, directora de tratamiento de adicciones en adolescentes en el Hospital de Niños de Boston, dijo a Pew Charitable Trusts que los centros de tratamiento de adicciones tratan a adolescentes adictos antes de que otros lo hagan.

"Vemos antes las cosas. Por lo tanto, no me sorprende que el aumento en el uso de Xanax todavía no se refleje en los datos nacionales", dijo.

Agregó que "el uso de benzos entre adolescentes se ha disparado, y más niños están siendo hospitalizados por abstinencia a las benzos, porque las convulsiones son muy peligrosas".

La advertencia llega porque el uso de opiáceos entre adolescentes y jóvenes ha disminuido. De hecho, los resultados de la encuesta del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas revelaron que aproximadamente el 4% de los estudiantes de último año de la escuela secundaria abusan de los analgésicos recetados, lo que representa un descenso desde 2004, cuando el 10% de los adolescentes dijo lo mismo.

Preocupa que alrededor del 70% de los adolescentes que prueban una droga ilícita se conviertan en adictos en siete años, según datos del Secretario General de Salud (Surgeon General) de EE UU. Cerca de uno de cada cinco probará uno de estos medicamentos antes de cumplir 17 años.

Pero Xanax sigue siendo un medicamento popular entre los adolescentes porque ayuda a aliviar la ansiedad y el estrés de la escuela, las redes sociales y los problemas familiares, según el Centro de Tratamiento para Adolescentes. También ofrece una respuesta rápida y puede ser de fácil acceso.

Las "benzos" actúan como un sedante para los adolescentes, pero son muy adictivas y solo deben usarse a corto plazo, según Deseret News.

Las familias a menudo sopesan si deben usar medicamentos para ayudar a los adolescentes con medicamentos recetados.

La Dra. Moira Rynn, profesora consultora y presidenta del Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento del Centro Médico de la Universidad de Duke, dijo a Deseret News que las familias a menudo se preocupan por el uso de medicamentos.

"Prescribir un medicamento es una decisión importante, y no todas las familias se sienten cómodas con eso", dijo Rynn. "Tienes que ver como lo ve la familia".

"La buena noticia es que primero puede intentar una terapia cognitivo conductual. La parte difícil es que tienen que hacerlo. Hay tareas que hacer entre las sesiones. Es trabajo; no es fácil", dijo.

Estatinas. El uso de estatinas se vinculó a miositis inflamatoria idiopática (*Statin use linked to idiopathic inflammatory myositis*)
Fran Lowry
Medscape, 31 de julio de 2018
<https://www.medscape.com/viewarticle/900021>
Traducido por Medscape

La exposición a medicamentos derivados de estatinas se asoció al desarrollo de miositis inflamatoria idiopática, señala nueva investigación [1].

En un estudio, basado en la población de casos y controles en adultos de 40 años y más en el sur de Australia, hubo un incremento de casi dos veces en la probabilidad de exposición a estatina en pacientes con miositis inflamatoria idiopática en comparación con los controles.

El hallazgo fue publicado el 30 de junio en la versión electrónica de JAMA Internal Medicine.

"Queremos subrayar la importancia de que las personas con niveles de riesgo adecuados tomen sus estatinas, pero cuando los pacientes presentan debilidad muscular o mialgias, los médicos deben de tomar en cuenta la posibilidad de miositis inflamatoria", dijo a *Medscape* el autor principal, Gillian E. Caughey PhD, de la Facultad de Medicina, Universidad de Adelaida, Australia.

Los efectos adversos musculoesqueléticos relacionados con el uso de estatinas están bien documentados e incluyen mialgia, que se estima afecta a 7% - 29% del total de usuarios de estatina, y rabdomiólisis, un trastorno raro con una incidencia de 0,4 por 10.000 años-persona. Sin embargo, estos efectos adversos se resuelven cuando se suspende el tratamiento con estatina, dijo Caughey.

La miositis inflamatoria idiopática es un grupo de trastornos musculares, autoinmunitarios clínicamente heterogéneos, raros, con una incidencia estimada de 0,1 por 100.000 personas por año a 1,0 por 100.000 personas por año.

"Son trastornos debilitantes graves que pueden originar incapacidad permanente y muerte y lamentablemente, no desaparecen cuando se suspende la estatina, pues ésta ha desencadenado una respuesta autoinmunitaria. Por este motivo estos pacientes necesitan tratarse intensivamente con esteroides para hacer lo posible por controlar el trastorno", dijo.

Caughey y sus colaboradores identificaron 221 pacientes con diagnóstico de miositis inflamatoria idiopática confirmada mediante estudio histológico de la Base de Datos de Miositis de Australia Meridional entre 1990 y 2014.

Los controles de edad y género equiparables basados en la población (n = 662), se obtuvieron del North West Adelaide Health Study entre 2004 y 2006.

Sesenta y ocho (30,8%) de los pacientes con miositis inflamatoria idiopática estuvieron expuestos a estatinas cuando se les estableció el diagnóstico, en comparación con 142 (21,5%) de los controles ($p = 0,005$).

Hubo un incremento de casi el doble en las probabilidades de exposición a estatina en pacientes con miositis inflamatoria idiopática en comparación con controles, para un odds ratio ajustado (ORa) de 1,79 (IC 95%: 1,23 - 2,60; $p = 0,001$).

Cuando se excluyó del análisis a pacientes con miositis necrosante, los resultados fueron similares (ORa: 1,92; IC 95%: 1,29 - 2,86; $p = 0,001$).

Los investigadores también encontraron un aumento en el número total de casos de miositis inflamatoria idiopática y en la proporción de pacientes con miositis inflamatoria idiopática expuestos a estatinas entre 2000 y 2014. Desde el 2000 al 2002, 1 de cada 18 pacientes (5,6%) con miositis inflamatoria idiopática estuvo expuesto a una estatina, y esta cifra se incrementó a 21 de cada 43 (48,8%) de 2012 a 2014.

Durante este periodo, el uso de estatinas en la población australiana aumentó, desde 62.378 por 100.000 de población de 2000 a 2002, hasta 109.922 por 100.000 de 2012 a 2014.

"Una de las fortalezas de nuestro estudio es la base de datos que utilizamos. Todos estos casos tuvieron un diagnóstico confirmado histológicamente, en vez de que solo alguien reportara dolores y molestias musculares, de manera que sabíamos que tenían miositis inflamatoria y también estábamos al tanto del subtipo", dijo Caughey.

"Otra fortaleza, y uno de los hallazgos sorprendentes, fue que al excluir la miositis necrosante de nuestro análisis de sensibilidad, todavía encontramos una asociación significativa de la exposición a estatina con otros tipos de miositis inflamatoria", dijo.

En una nota del editor adjunta, el Dr. Gregory Curfman, del Brigham and Women's Hospital y de la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, advierte que el estudio evaluó la exposición a estatina por los antecedentes de medicación en el registro médico para los casos de miositis inflamatoria idiopática y por los registros de surtimiento de la prescripción en los controles, lo cual puede haber dado lugar a sesgo de clasificación incorrecta [2].

"Por consiguiente, la asociación de la miositis inflamatoria idiopática con el tratamiento mediante estatina comunicada por Caughey y colaboradores no puede considerarse definitiva, aunque es probable que estos sean los mejores datos disponibles en la actualidad".

El Dr. Curfman concluyó que la miopatía relacionada con estatina y otros trastornos musculares como resultado del tratamiento con estatina "seguirán siendo una inquietud para los pacientes y un diagnóstico esquivo para los médicos. Este efecto adverso debilitante señala la importancia de prescribir estatinas solo a pacientes que claramente tendrán un beneficio neto".

Caughey y el Dr. Curfman han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

Referencias

1. Caughey GE, Gabb GM, Ronson S, Ward M, y cols. Association of Statin Exposure With Histologically Confirmed Idiopathic Inflammatory Myositis in an Australian Population. *JAMA Intern Med.* 30 Jul 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2018.2859.
2. Curfman G. Statin-Associated Myopathy—An Elusive Clinical Problem. *JAMA Intern Med.* 30 Jul 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2018.3128.

Insulina. Relacionan la insulina con un mayor riesgo de fracturas en diabetes tipo 2

Jano, 2 de agosto del 2018

<http://www.jano.es/noticia-relacionan-insulina-con-un-mayor-29178>

Publicado en 'Osteoporosis International'

Investigadores del CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable, y de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, vinculan este tratamiento hipoglucemiante con un aumento del riesgo de fracturas óseas.

Investigadores del CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) y de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), han relacionado el uso de los tratamientos con insulina con un aumento del riesgo de fracturas entre los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

El estudio, liderado por Daniel Prieto-Alhambra y Adolf Díez Pérez, investigadores del CIBERFES en el Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria (IDIAPJGol) e Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), respectivamente, y por Dídac Mauricio, investigador del CIBERDEM en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, ha sido publicado en la revista *Osteoporosis International* [1], y demuestra que hay un mayor riesgo de fractura ósea en la terapia con insulina que en otros tratamientos hipoglucemiantes.

Los pacientes con diabetes tipo 2 presentan un mayor riesgo de fracturas por fragilidad, a lo que pueden contribuir las terapias antidiabéticas. "El objeto de nuestro estudio ha consistido en calificar el riesgo de fractura asociado a los diferentes tratamientos antidiabéticos habitualmente prescritos a pacientes con DM2", explica el investigador Daniel Prieto-Alhambra.

La investigación ha tomado en consideración el uso de todos los medicamentos antidiabéticos administrados en los 6 meses previos a la fecha de inicio, y lo ha comparado con la monoterapia con metformina (MTF), el fármaco más comúnmente utilizado, como grupo de referencia.

La terapia con insulina, al igual que en el caso de la combinación de MTF y sulfonilúrea (SU), se asoció con un mayor riesgo de fractura que la monoterapia con MTF en pacientes con DM2, lo que implica que el riesgo de fractura debe tenerse en cuenta cuando se introduce un medicamento hipoglucemiante como parte del tratamiento para la DM2.

Referencias

1. *Osteoporosis Int* (2018); doi: 10.1007/s00198-018-4581-y

Metamizol. Ingleses mueren tras consumir Nolotil, un analgésico español (Britons die after taking Spanish painkiller Nolotil)

Ungoed-Thomas J, Cruz R

The Times, 5 de agosto de 2018

<https://www.thetimes.co.uk/article/britons-die-after-taking-spanish-painkiller-nolotil-5bv2f5dsd>

Traducido por Salud y Fármacos

Más de 100 turistas y expatriados sufren envenenamiento o intoxicación de la sangre y amputaciones.

Al menos 10 británicos han muerto después de tomar uno de los analgésicos más populares en España que está prohibido en el Reino Unido.

El regulador de medicamentos de España confirmó anoche que había iniciado una investigación en torno a si los europeos del norte podrían estar más expuestos a los efectos secundarios del Nolotil.

En España, más de 100 expatriados y turistas británicos e irlandeses han sufrido efectos secundarios devastadores después de tomar el medicamento.

La comercialización de este medicamento no se ha autorizado en muchos países, incluyendo EE UU, Gran Bretaña y Suecia, debido a un posible efecto secundario que puede provocar intoxicación de la sangre y la muerte.

El caso más reciente, es el de un hombre británico de 62 años que el 7 de julio cayó de un bote en la Costa del Sose y se le recetó el medicamento. Cuatro días después fue ingresado en el hospital y se le diagnosticó una intoxicación o envenenamiento de la sangre. Este fin de semana luchaba por su vida en cuidados intensivos.

Cristina García del Campo, una traductora médica y jurídica con sede en Javea, en la provincia de Alicante, comenzó a investigar porque estaba preocupada por el gran número de británicos e irlandeses que estando en la Costa del Sol y en la Costa Blanca habían sufrido una intoxicación de la sangre. Descubrió un factor común: todos estaban tomando Nolotil.

García del campo dijo: "A algunos les habían amputado partes del cuerpo y sobrevivieron. Otros han muerto. Los británicos no deben tomar este medicamento. Algunas personas están bien, pero el riesgo es demasiado alto".

También alertó a su hospital local, el Hospital Marina Salud de Denia, y confirmó que varios pacientes británicos habían sufrido efectos adversos al medicamento. En junio, se emitió un aviso para que los médicos recetaran medicamentos alternativos a los pacientes británicos y escandinavos.

García del Campo añade que la mayor parte de los casos que ha recopilado, desde aproximadamente el 2002 hasta 2018, después de un llamado a través de las redes sociales, son británicos.

Los efectos secundarios del analgésico también han sido destacados e investigados por The Olive Press, el periódico en inglés para la comunidad de expatriados en España. Se está aconsejando a los británicos y otros residentes y turistas del norte de Europa que utilicen analgésicos alternativos.

"Puede ser letal", dijo Hugh Wilcock, de 81 años, quien casi murió después de tomar el medicamento para el dolor de espalda en 2016. "Me dijeron que los glóbulos blancos de mi cuerpo habían desaparecido por completo y un sacerdote vino al hospital a administrarme los últimos ritos".

Otra víctima fue William Smyth, un irlandés de 66 años, que murió de envenenamiento de la sangre y falla de múltiples órganos tras recibir el analgésico para un dolor de hombro mientras estaba de vacaciones en España. Su familia ahora está apoyando una campaña para que se prohíba el medicamento.

Graeme Ward, de 75 años, que vive en Marbella, perdió a su esposa Mary en marzo de 2006, después de sufrir agranulocitosis y complicaciones cuando se le prescribió Nolotil en una clínica privada de Alicante. Ward está haciendo campaña para impedir que se prescriba el medicamento. Según Ward: "La evidencia de que este medicamento envenena a los británicos es abrumadora.

Estos medicamentos se administran como caramelos, pero no parecen afectar a los españoles".

Otra víctima que ha hecho una denuncia es Joan Judge, de 67 años, a quien le amputaron algunos dedos y parte de los pies en 2013, cuando le diagnosticaron sepsis después de que le recetaran el medicamento.

Los estudios han demostrado que el riesgo de agranulocitosis por el uso de metamizol, el nombre genérico del Nolotil, es variable y va de uno por millón de usuarios a uno por cada 1.439 usuarios. Un estudio de 2013 encontró que la proporción de pacientes afectados "variaba geográficamente y de estudio a estudio" y que uno de los factores podría ser la genética.

No hay investigaciones que indiquen que determinadas poblaciones pueden tener mayor riesgo al ser expuestas al medicamento, pero los organismos de salud han advertido sobre sus riesgos potenciales. Médicos sin Fronteras dijo: "Dado que existen efectos adversos potencialmente graves y que hay alternativas más seguras, este medicamento no debe prescribirse como tratamiento de primera elección".

El Dr. Rashmi Shah, ex asesor clínico principal de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud del Reino Unido, dijo: "Hemos sabido durante mucho tiempo que, debido a las diferencias genéticas, las personas de determinados grupos étnicos pueden tener una mayor probabilidad de sufrir daños o experimentar beneficios de ciertos medicamentos. Por lo tanto, los reguladores exigen un análisis de los datos de seguridad y eficacia por población, por género y edad".

Boehringer Ingelheim, el fabricante de Nolotil, dijo: "Nos tomamos en serio todos los casos en que un paciente sufre un evento adverso. El metamizol no está protegido por patente. Este medicamento también está disponible en muchas formas genéricas, no solo en España sino también en otros países europeos. Nolotil no debe administrarse sin receta. No existe evidencia científica que indique que poblaciones específicas son propensas a desarrollar efectos secundarios".

La Agencia Española de Medicamentos y Dispositivos Médicos dijo que estaba reuniendo más evidencia sobre los casos.

Mioclonías inducidas por salbutamol

Montoya-Giraldo MA, Montoya DV, Atehortúa DA, Buendía JA, Zuluaga AF.

Biomedica 2018; 38(3):303-307. doi: 10.7705/biomedica.v38i3.3813.

<https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/articulo/view/3813/4081>

El salbutamol es un agonista adrenérgico β_2 ampliamente empleado en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas y restrictivas. Sus principales efectos secundarios son la taquicardia y el temblor. Las mioclonías son contracciones musculares involuntarias, irregulares, bruscas, breves y repentinas, y pueden ser generalizadas, focales o multifocales.

Se presenta el caso de un paciente de 61 años con mioclonías de difícil manejo que solo presentó mejoría tras la suspensión definitiva del agonista adrenérgico β_2 . Se describen los hallazgos clínicos, las intervenciones y el resultado en las mioclonías asociadas con el uso de salbutamol y se discuten la posible génesis y la importancia de este efecto adverso. Para documentar

el caso, se siguieron las recomendaciones de las guías para el reporte de casos (CAsE REport, CARE).

Aunque en diversos estudios se han descrito mioclonías secundarias al uso de diferentes fármacos, hasta donde se sabe, este sería el cuarto reporte de un caso asociado específicamente con el uso del salbutamol.

Otros temas de farmacovigilancia

Un nuevo obstáculo grave para CRISPR: según dos estudios, las células editadas podrían causar cáncer (*A serious new hurdle for CRISPR: Edited cells might cause cancer, two studies find*)

Sharon Begley

Statnews, 11 de junio de 2018

<https://www.statnews.com/2018/06/11/crispr-hurdle-edited-cells-might-cause-cancer/> (requiere suscripción)

Traducido por Salud y Fármacos

Editar los genomas celulares con CRISPR-Cas9 podría aumentar el riesgo de que las células alteradas, destinadas a tratar la enfermedad, desencadenen cáncer, advierten dos estudios publicados el lunes, y que podrían afectar la estrategia de las compañías que desarrollan terapias basadas en CRISPR.

En los estudios, publicados en Nature Medicine, los científicos encontraron que las células, cuyos genomas CRISPR-Cas9 logran editar con éxito, podrían sembrar tumores en el paciente. Esto podría provocar que algunas células editadas con CRISPR se convirtieran en bombas de tiempo, según investigadores del Instituto Karolinska de Suecia y, por separado, de Novartis.

CRISPR ya ha esquivado dos problemas potencialmente mortales: una reclamación hecha en 2017 por haber causado una gran cantidad de efectos no intencionados fue retractada en marzo, y un informe de inmunidad humana a Cas9 se descartó por considerar que es manejable. Pero los expertos se están tomando en serio el descubrimiento de riesgo de cáncer.

El CEO de CRISPR Therapeutics, Sam Kulkarni, dijo a STAT que los resultados son "verosímiles". Aunque es probable que se apliquen solo a una de las formas en que CRISPR edita genomas (reemplazando el ADN causante de enfermedades con versiones saludables) y no a la otra (solo extirpando ADN), dijo, "es algo a lo que debemos prestar atención, especialmente a medida que el uso de CRISPR se amplía a más enfermedades. Tenemos que investigar y asegurarnos de que las células editadas que se devuelven a los pacientes no se vuelven cancerosas".

Otro científico importante de CRISPR, que pidió no ser identificado debido a su participación en empresas de edición de genomas, calificó los nuevos datos de "bastante sorprendentes" y expresó preocupación por no haberse percatado de un posible error fatal en algunos usos de CRISPR.

Por otro lado, el documento de Novartis ha estado disponible en forma preliminar desde el verano pasado, y los expertos de CRISPR "no se han asustado", dijo Erik Sontheimer, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts, cofundador de Intellia Therapeutics. "Es algo a lo que se debe

prestar atención, pero no creo que sea un factor determinante" para las terapias CRISPR.

Los grupos de Karolinska y Novartis probaron CRISPR en diferentes tipos de células humanas: células de la retina y células madre pluripotentes, respectivamente. Pero encontraron esencialmente el mismo fenómeno. El estándar CRISPR-Cas9 funciona cortando ambas cadenas de la doble hélice del ADN. Esta lesión hace que una célula active un kit de primeros auxilios bioquímicos dirigido por un gen llamado p53, que o bien repara el ADN o hace que la célula se autodestruya.

Cualquiera que sea la acción que realice p53, la consecuencia es la misma: CRISPR no funciona, ya sea porque la edición del genoma no es posible o la célula está muerta. (El equipo de Novartis calculó que p53 reduce la eficiencia de CRISPR en las células pluripotentes en diecisiete veces). Eso podría explicar algo que se documenta una y otra vez: CRISPR es muy ineficiente, solo logra editar correctamente una minoría de los genomas de las células en las que se introduce, generalmente a través de un virus.

"Encontramos que cortar el genoma con CRISPR-Cas9 indujo la activación de p53", dijo Emma Haapaniemi, autora principal del estudio de Karolinska. Eso "dificulta mucho la edición".

La otra cara de p53 que repara ediciones CRISPR, o mata las células que aceptan ser editadas, es que las células editadas que sobreviven lo hacen precisamente porque tienen un p53 disfuncional y, por lo tanto, carecen de este mecanismo que arregla o mata.

La razón por la que eso podría ser un problema es que la disfunción de p53 puede causar cáncer. Y no solo de vez en cuando. Las mutaciones de P53 son responsables de casi la mitad de los cánceres de ovario; el 43% de los cánceres colorrectales; el 38% de los cánceres de pulmón; casi un tercio de los cánceres de páncreas, estómago y hígado; y una cuarta parte de los cánceres de mama, entre otros.

El equipo de Novartis estaba viendo cómo aumentar la eficiencia de la edición CRISPR en células madre pluripotentes. Debido a que este tipo de célula madre puede transformarse en prácticamente cualquier tipo de célula, podría ser capaz de tratar una variedad de enfermedades. El neurocientífico Ajamete Kaykas, de los Institutos de investigación biomédica de la compañía en Cambridge, Massachusetts, logró aumentar la eficiencia de CRISPR para insertar o eliminar trozos de ADN en hasta en un 80%. Desafortunadamente, cuando CRISPR funcionó, fue porque p53 no funcionaba, lo que ocasiona preocupación por el cáncer.

Consecuentemente, el documento de Novartis concluye que "será fundamental garantizar que [las células editadas del genoma] tengan una p53 funcional antes y después de la ingeniería [del genoma]". El equipo de Karolinska advierte que la p53 y los genes relacionados "deben ser monitoreados cuando se desarrollan terapias basadas en células que utilizan CRISPR-Cas9".

El hallazgo p53 no significa que se descarte CRISPR. Por un lado, "los dos artículos presentan resultados preliminares", dijo a STAT el bioquímico Bernhard Schmierer, de Karolinska, co-líder de su estudio. "No está claro si los hallazgos se traducen en células realmente utilizadas en los estudios clínicos actuales".

Por otro lado, el problema de p53 podría ser peor con Cas9 que con otras enzimas que cortan el ADN y se utilizan en CRISPR. Y, lo que es crucial, probablemente solo afecta a una vía de edición del genoma.

CRISPR edita los genomas de dos maneras. Saca el trozo de ADN causante de la enfermedad, en un proceso denominado unión final no homóloga (NHEJ), o alteración de genes. Así es como CRISPR Therapeutics intenta tratar la enfermedad de células falciformes. Alternativamente, CRISPR corta el tramo de ADN que causa enfermedades y lo reemplaza por nucleótidos saludables, es lo que se conoce como reparación dirigida por homología (HDR) o corrección genética. Varios laboratorios universitarios están investigando HDR para tratar la distrofia muscular de Duchenne, entre muchas otras enfermedades.

Haapaniemi dijo que en las células normales y maduras que ella y su equipo estudiaron, la alteración del gen "puede ocurrir incluso cuando se activa la p53".

Esa es una buena noticia para los programas de células falciformes y talasemia de CRISPR Therapeutics, así como para el producto principal de Editas Medicine, que trata una forma de ceguera y otras patologías; ya que todas ellas utilizan la alteración del gen NHEJ. Tampoco debería afectar el enfoque de alteración de genes que Intellia y Regeneron están utilizando para la amiloidosis por transtiretina.

La edición de células T basada en CRISPR para tratar el cáncer, que los científicos de la Universidad de Pennsylvania están estudiando en un ensayo clínico, tampoco debería tener un problema de p53. Tampoco lo debería tener ninguna terapia desarrollada con la edición de base CRISPR, que no interrumpe la doble cadena que desencadena la p53. Desarrollado por David Liu de Harvard, la edición de base reemplaza una "letra" incorrecta de ADN con la correcta, sin cortes, y es la base que utiliza Beam Therapeutics.

Sin embargo, el problema de p53 podría afectar a otros productos que las compañías esperan desarrollar mediante la corrección de genes, incluyendo la enfermedad por almacenamiento de glucógeno, la fibrosis quística y la inmunodeficiencia combinada grave.

También es un problema potencial para las células madre. Allí, según mostró el equipo de Novartis, la inactivación de p53 parece ser necesaria tanto para la interrupción del NHEJ como para la corrección de HDR. (Kaykas, de Novartis, dijo que no

podía hablar con un periodista sin la autorización de la oficina de comunicaciones de la compañía). Esto podría ser un problema para las terapias que utilizan células madre editadas por CRISPR. La misma p53 disfuncional que permite que CRISPR realice su magia también hace que las células tengan mayor probabilidad de convertirse en cancerosas.

Lo que plantea una pregunta obvia: si las células editadas con éxito por CRISPR pueden sembrar cánceres, ¿por qué no se ha observado antes y por qué los ratones CRISPR no han desarrollado tumores?

Haapaniemi de Karolinska dijo que el efecto se manifiesta en experimentos a gran escala como el de ella y Novartis", pero se puede pasar por alto en estudios a pequeña escala donde los investigadores solo se centran en editar un gen en un tipo de célula". Al hablar con otros científicos, dijo: "Parece que otros equipos han notado el efecto p53 en la edición", pero no lo han enfatizado.

Jacob Corn, de la Universidad de California en Berkeley, dijo que, aunque en algunos casos su laboratorio ha visto evidencia de activación de p53, "han buscado efectos de crecimiento después de la edición [de células madre hematopoyéticas] y no encontraron nada". No tiene "razón para dudar de los resultados en las células madre pluripotentes" que documenta la nueva investigación, agregó.

En cuanto a por qué nadie ha informado que los ratones con CRISPR contrajeron cáncer, Haapaniemi dijo: "Esta es una buena pregunta". Una de las razones podría ser que "los ratones de laboratorio se matan antes", lo que quizás deja muy poco tiempo para que desarrollen cáncer.

Pero Corn dijo que él y otros "han estado buscando la posibilidad de cáncer. Hasta ahora, nadie ha visto evidencia de este, ni por el estado de p53 ni inducido por la edición".

Sin embargo, tildó a los dos artículos como "importantes, ya que les recuerdan a todos que la edición del genoma no es mágica".

Corrección: Jacob Corn dijo que su laboratorio no ha visto los efectos de p53 en las células madre hematopoyéticas.

Las muertes por Humira ponen a AbbVie en el radar de la FDA (Humira deaths put AbbVie on FDA's radar)

Michelle Llamas

Drugwatch, 12 de junio de 2018

[https://www.drugwatch.com/news/2018/06/12/humira-deaths-put-abbvie-on-fdas-](https://www.drugwatch.com/news/2018/06/12/humira-deaths-put-abbvie-on-fdas-radar/?utm_source=twitter&utm_medium=post-organic)

[radar/?utm_source=twitter&utm_medium=post-organic](https://www.drugwatch.com/news/2018/06/12/humira-deaths-put-abbvie-on-fdas-radar/?utm_source=twitter&utm_medium=post-organic)

Tradido por Salud y Fármacos

La FDA dice que AbbVie no investigó adecuadamente las muertes relacionadas con Humira, su biológico de grandes ventas.

Los inspectores de la FDA investigaron la planta de AbbVie en Chicago en 2017. Según los inspectores de la FDA, AbbVie había recibido cinco denuncias de muerte relacionadas con Humira y con otro medicamento, Venclaxta.

La compañía farmacéutica reportó estas muertes a la FDA. Pero AbbVie no reportó de ocho a 11 muertes adicionales también vinculadas a los mismos medicamentos.

En diciembre de 2017, los inspectores de la FDA incluyeron esta información en un informe (el Formulario 483). Los inspectores de la FDA emiten el Formulario 483 cuando las prácticas de manufactura de una compañía "pueden constituir violaciones a la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C) y otras leyes relacionadas".

AbbVie "investiga todas las quejas en las que ocurre una muerte durante el uso de nuestros productos", dijo una portavoz de la compañía a FiercePharma. También dijo que la compañía respondió "satisfactoriamente" a la FDA.

Sin embargo, la FDA encontró que los procedimientos de AbbVie para manejar las quejas por muerte eran "inadecuados".

AbbVie no investigó los lotes de medicamentos fabricados cerca de un lote problemático. La compañía tampoco examinó los lotes para ver si había evidencia de deterioro.

Humira es la principal fuente de ingresos de AbbVie. Trata enfermedades como la artritis y la enfermedad de Crohn. La droga redituó US\$18.400 millones en 2017.

La FDA no ha dicho si tiene la intención de tomar más medidas regulatorias.

AbbVie gasta millones en cabildeo y anuncios de Humira

Las ventas de Humira representaron el 65% de los ingresos de AbbVie en 2017. Sus ventas tienen un gran impacto en los resultados de la compañía, según el informe anual de 2017 de AbbVie.

AbbVie escribió en su informe que "Cualquier evento significativo que afectara adversamente los ingresos por ventas de Humira podría tener un impacto material y negativo en los resultados de las operaciones de AbbVie y sus flujos de efectivo".

AbbVie gasta millones en anuncios y cabildeo para garantizar que Humira siga siendo el medicamento más vendido del mundo.

Por ejemplo, en 2017 gastó US\$341 millones en 16 anuncios televisivos de Humira. También gastó millones en actividades de cabildeo, incluyendo donaciones a la Fundación Crohn & Colitis y a la Fundación de la Artritis.

AbbVie también ha elevado el precio del medicamento. Pasó de US\$19.000 al año en 2012 a más de US\$38.000 al año en 2018.

Los pacientes confirman los efectos secundarios mortales de Humira

El perfil de seguridad de Humira también puede ser cuestionable. Desde 2003, la FDA ha recibido 374.513 informes de eventos adversos relacionados con Humira. De ellos, 10.884 fueron muertes.

La compañía ha enfrentado varios juicios por los efectos secundarios de Humira.

Las demandas de Humira afirman que el medicamento causó infecciones fúngicas mortales, daño a los nervios y cáncer.

En 2013, un jurado de Chicago otorgó US\$2,2 millones a un hombre cuya esposa dijo que Humira le había provocado una infección por hongos que amenazaba su vida.

El jurado encontró a AbbVie y su empresa matriz Abbott culpables de negligencia.

Soluciones de hidroxietil-almidón: conclusiones de la revisión realizada

AEMPS, 4 de septiembre de 2018

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-12-2018-Hidroxietil-almidon.htm

Finalizada una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de las soluciones de hidroxietil-almidón, se ha decidido mantener estos productos comercializados en la Unión Europea bajo un sistema de acceso controlado. Estos medicamentos por tanto se suministrarán únicamente a los centros cuyos profesionales hayan participado en un programa específico de información que se pondrá en marcha a lo largo de los próximos meses.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios la obligación de seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas establecidas en sus fichas técnicas.

Puede ver más información en el enlace que aparece en el encabezado.

Alarma por la seguridad de los probióticos comerciales

(Alarm raised on safety of commercial probiotics)

Diana Swift

Medpage Today, 18 de septiembre de 2018

<https://www.medpagetoday.com/primarycare/dietnutrition/75159>

Traducido por Salud y Fármacos

Preocupa que haya pocos datos sobre sus posibles efectos adversos

Se está atascado el marketing masivo de probióticos no regulados para la salud humana. A pesar de los beneficios de determinadas cepas en contextos gastrointestinales definidos, como la diarrea postinfecciosa, la pouchitis postcolectomía y el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa, aumenta la preocupación por la venta al consumidor de formulaciones no probadas. Se anuncian beneficios no demostrados para personas sanas, pero no se mencionan los posibles riesgos y no se ofrece ninguna garantía de potencia y pureza.

"Los consumidores y los médicos no deben asumir que la etiqueta de los suplementos de probióticos proporciona información adecuada para determinar si el riesgo de consumir el microorganismo vivo vale la pena", escribió el médico Pieter A. Cohen de la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, en un artículo publicado en JAMA Medicina Interna.

Señaló que, a pesar de que se promueven para diversas indicaciones, no hay ensayos clínicos de larga larga duración que hayan demostrado que los probióticos ofrecen beneficios clínicos a las personas sanas. Sin embargo, los fabricantes de EE UU pueden promocionar los suplementos haciendo precisamente eso: "Hay pocas restricciones en cuanto a las declaraciones de estructura y / o función que se deben incluir en las etiquetas de los suplementos, por ejemplo, como 'aumenta la salud digestiva' o 'apoya el sistema inmunológico', y no se requiere que incluyan información sobre sus posibles efectos adversos".

Los consumidores pueden no ser conscientes de los posibles riesgos de ingerir bacterias vivas, como infecciones oportunistas, reacciones alérgicas y la introducción de nuevos genes en el microbioma que podrían conferir resistencia a los antibióticos, dijo.

Al pedirle que compartiera su perspectiva, el médico Jason K. Hou, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Baylor en Houston, dijo a MedPage Today que el artículo discutía algunos puntos interesantes sobre el riesgo de los probióticos, particularmente el potencial de transferencia de genes y resistencia a los antibióticos. "Actualmente no hay mucha evidencia clínica que promueva firmemente su uso, pero tampoco hay mucha información que muestre que los probióticos causan eventos clínicos adversos". Añadió que el artículo de Cohen destaca la necesidad de monitorear los efectos de los probióticos a medida que su uso se generaliza.

'Publicidad Creativa y Hype'

En el artículo, Cohen señaló que se utilizaron pequeños estudios para dar un giro favorable a los probióticos, la "publicidad creativa y la exageración" en torno al poder del microbioma intestinal están impulsando el entusiasmo por los probióticos comerciales. Por ejemplo, en la década 2001-02 a 2011-12, el consumo de suplementos probióticos se duplicó con creces en EE UU. El consumo es más alto entre los adultos con educación universitaria, un 3,5% han comunicado el uso de suplementos probióticos en los últimos 30 días. Además, en una encuesta reciente de Nielsen, el 20% de los encuestados dijo que los probióticos son importantes para la salud.

Los médicos también los recetan con frecuencia. Un informe de 2016 sobre 145 hospitales de EE UU documentó que el 2,6% de los pacientes hospitalizados habían recibido probióticos durante sus hospitalizaciones.

En términos de seguridad, una revisión de 2018 realizada por Aïda Bafeta y sus colegas encontró que la información sobre daños en los ensayos aleatorios controlados que evaluaban probióticos, prebióticos y simbióticos a menudo era deficiente o inadecuada, lo que llevó a los autores a afirmar: "No podemos concluir de manera general que estas intervenciones sean seguras si no informan datos de seguridad".

Y en un análisis de 2017 de 14 revisiones Cochrane sobre estudios de probióticos para trastornos GI, Elizabeth Parker y sus asociados encontraron que la mayoría informaron pruebas insuficientes para confirmar el beneficio. Este análisis también resaltó inconsistencias problemáticas, ya que muchos estudios no especifican la (s) cepa (s) en el probiótico y la mayoría no

especificaba ningún seguimiento más allá de la intervención inicial.

En el entorno del consumidor, Cohen observó que muchas empresas no siguen las mejores prácticas recomendadas por la FDA para la fabricación de suplementos dietéticos y, por lo general, no logran establecer la solidez, la pureza y la composición de los productos finales, y se ha encontrado que algunos contienen contaminantes y microorganismos vivos que no aparecen en las listas. Una inspección realizada en 2017 de 655 instalaciones que fabrican suplementos encontró que en más de la mitad había problemas de salubridad y otras violaciones. Como ejemplo de uno de los peores casos, la muerte de un lactante prematuro de 8 días por mucormicosis gastrointestinal fulminante se debió a la contaminación por hongos provenientes de un moho en un suplemento probiótico.

Cohen abogó por un marco regulatorio consistente para garantizar la comercialización segura de todos los microorganismos de tipo probiótico: "Los microorganismos de alta calidad con un largo historial de seguridad deben ser etiquetados con precisión y deben estar fácilmente disponibles para los consumidores, y las etiquetas solo deben hacer declaraciones de propiedades saludables si la evidencia clínica es sólida y se ha demostrado eficacia".

Sin embargo, tal marco requeriría nuevas leyes, y Cohen dijo que tenía pocas esperanzas de que el Congreso tomara medidas para regular los probióticos en el futuro cercano. La FDA publicó recientemente un borrador de guía que alienta a los fabricantes de probióticos a enumerar la cantidad de unidades formadoras de colonias en el etiquetado del suplemento. Pero eso no es suficiente, dijo Cohen, elogiando el enfoque canadiense, que requiere que los fabricantes enumeren la cepa o cepas específicas y la cantidad de microorganismos vivos por porción en cada botella de suplemento.

"La FDA también debe revisar las buenas prácticas de fabricación de microorganismos vivos que están vigentes e incluir pruebas de seguridad adicionales, como la identificación y eliminación de genes de resistencia a antibióticos potencialmente transferibles de todas las cepas bacterianas antes de su comercialización, como se requiere actualmente en Canadá", escribió Cohen. Mientras tanto, una regulación inadecuada y un cumplimiento deficiente "siguen siendo problemas importantes".

Alimentos engañosos

El País, 22 de septiembre de 2018

https://elpais.com/elpais/2018/09/21/opinion/1537557268_084038.html

Las estanterías de los supermercados se han llenado de alimentos que utilizan como reclamo los supuestos beneficios para la salud del propio producto o de los aditivos añadidos. El resultado es una tremenda confusión sobre las propiedades de esos alimentos y en muchos casos, una tergiversación de la información que induce al engaño. Los llamados superalimentos se presentan como una forma de proteger o mejorar la salud cuando en realidad, en la mayor parte de los casos han sido concebidos como una operación de mercadotecnia en la que se exageran los efectos beneficiosos y se omiten los problemáticos.

Es lo que ha ocurrido con uno de los últimos productos estrella, el aceite de coco, del que se destaca que adelgaza, aumenta las defensas y acelera el metabolismo, algo que no está demostrado, pero no se dice que puede obturar las arterias, pues contiene tanta o más grasa saturada que la mantequilla. Campañas parecidas han puesto de moda productos exóticos a los que se atribuyen propiedades casi milagrosas, como las semillas de chía, las bayas de açaí o de goji, la espelta o el té matcha. Añadir quinoa a un embutido, no lo hace más saludable y en cambio, puede llevar a la idea de que este producto ultraprocesado, que la OMS recomienda evitar, pasa a ser beneficioso. Pocos consumidores son conscientes de que un yogur endulzado contiene tanto azúcar como un refresco azucarado.

Estas campañas suelen tener éxito porque se aprovechan de una cultura consumista que busca maneras rápidas de conseguir salud sin esforzarse. Lo que realmente protege la salud es una dieta equilibrada y variada. Las modas, la compra compulsiva de los supuestos beneficios que figuran en los reclamos de venta no solo no la protegen, sino pueden tener un efecto contraproducente. Inducen a creer que se consumen productos saludables, cuando no lo son, y que tomando estos alimentos se pueden compensar los malos hábitos que sí dañan la salud, como el sedentarismo o una dieta desequilibrada.

Lamentablemente, se gasta mucho más dinero en publicidad para inducir percepciones engañosas que en campañas de salud pública para mejorar la educación alimentaria de la población. A la vista de los resultados, es evidente que la etiqueta que obliga a detallar los nutrientes y la composición de cada alimento no es suficiente para proteger la salud de los consumidores. Y también es evidente que la normativa comunitaria, que prohíbe la publicidad con informaciones o etiquetas “falsas, ambiguas o engañosas”, tampoco está resultando efectiva. Es preciso, en consecuencia, dedicar más fondos a mejorar la educación de los ciudadanos en materia alimentaria, mejorar los controles y revisar la normativa sobre etiquetaje y publicidad que permite que las estanterías de los supermercados se llenen de productos milagro.

Una extraña seducción

Milagros Pérez Oliva

El País, 22 de septiembre de 2018

https://elpais.com/sociedad/2018/09/21/actualidad/1537553713_644508.html

El sorprendente aumento de las llamadas terapias alternativas en España, entre ellas la homeopatía, se nutre de una serie de contradicciones muy arraigadas. La primera, en el propio sistema sanitario. De poco sirve combatir las pseudociencias si sus productos se venden en farmacias etiquetados como medicamentos. Si para aprobar un nuevo fármaco se exige que haya superado rigurosas pruebas de eficacia y seguridad, no se entiende que en la misma estantería puedan encontrarse productos que se venden como fármacos sin haber sido sometidos a esos controles y sin haber demostrado eficacia terapéutica alguna. Dar el mismo trato a lo que de ningún modo puede considerarse lo mismo es un contrasentido que crea confusión y debilita gravemente al sistema de evaluación sanitaria basado en la evidencia científica. El sistema público de salud no puede seguir amparando de este modo una

pseudoterapia que no ha demostrado eficacia y que, utilizada como alternativa a la medicina científica, puede hacer perder oportunidades de curación a los pacientes.

La otra gran contradicción está en la propia sociedad. Y tiene que ver con la baja valoración que el método científico tiene en amplias capas de la población, algo de lo que seguramente debe responder el sistema educativo. No estamos ante el fenómeno de aquellos viejos curanderos que embaucaban a personas desesperadas y desprotegidas culturalmente. Muchos de los consumidores de homeopatía y de otras terapias llamadas naturales o alternativas son personas de elevada cultura, incluso formación universitaria, que en sus ámbitos profesionales utilizan los criterios del rigor científico y que, en cambio, en lo tocante a la salud, son sensibles a reclamos fraudulentos que asumen de manera acrítica y hasta complaciente.

¿Qué hace que estas personas que tienen elementos para discernir adopten como infalibles terapias que son un engaño? En la decisión, que es libre y consciente, ocupa seguramente un papel relevante la desconfianza hacia un tipo de medicina oficial que en su vertiente privada es percibida como mercantilista, y en su vertiente pública, como una máquina insensible que piensa más en la enfermedad que en el enfermo.

Estas críticas tienen su fundamento, como también lo tiene una desconfianza que la gran industria farmacéutica se ha ganado a pulso. Pero sorprende que quienes acuden a las terapias alternativas movidos por ese rechazo no valoren que los remedios que consumen ofrecen menos garantías y sean incapaces de ver el riesgo que entraña acudir a ellas para tratar dolencias severas. Cuando se dan cuenta del error, a veces es ya demasiado tarde. Y es que en este tipo de decisiones que no tienen una base racional sólida aparecen con frecuencia las disonancias cognitivas, aquellas que nos predisponen a creer lo que coincide con nuestras convicciones y rechazar aquello que las contradice. Muchos de los que abominan de la medicina mercantilista muestran una sorprendente incapacidad para ver el componente de negocio que la homeopatía tiene. Uno de los negocios más rentables, porque cobra mucho a cambio de muy poco. En cualquier caso, los responsables de salud pública han de reflexionar sobre las razones de este fenómeno porque puede convertirse en un factor de deslegitimación del sistema sanitario público entre la población joven.

Por qué las apariencias de los medicamentos importan

Esther Samper

El País, 3 de agosto de 2018

https://elpais.com/elpais/2018/07/30/ciencia/1532939691_864339.html

Los errores de medicación matan y provocan daños en la salud a millones de personas en todo el mundo. De hecho, entre todos los tipos de errores que se producen en los sistemas sanitarios del planeta, los errores por medicación son uno de los más frecuentes (alrededor del 20 % de todos ellos, según varios estudios) y suponen, por tanto, un problema importante de salud pública. De hecho, solo en el Servicio Nacional de Salud de Reino Unido, se estima que se producen 237 millones de errores de medicación cada año, con cientos de muertes provocadas por efectos adversos a medicamentos que se podrían haber evitado.

Dentro de todos los errores por medicación en Estados Unidos, el 25 % de ellos ocurren por confusión en los nombres y un 33 % por confusión en el envase y/o etiquetado. Aunque estas cifras varíen según el país en el que tenga lugar el estudio, sabemos que estos factores tienen un papel esencial en la correcta o incorrecta prescripción, dispensación y administración de medicamentos. Así, una encuesta realizada en Francia sobre cómo identifican los pacientes sus medicamentos reveló que el 70 % de ellos recurren al nombre y el resto se guía por su apariencia. Este comportamiento pone en evidencia un detalle que suele pasar desapercibido: las apariencias de los medicamentos importan porque multitud de personas se guían por ellos para reconocerlos.

Con la llegada, a España en el año 2011, de la prescripción por principio activo y no por marca, se dio un importante paso adelante en la prescripción racional de medicamentos, con un ahorro sustancioso para las arcas públicas. Sin embargo, fue al mismo tiempo una oportunidad ideal perdida para solucionar un problema constante en nuestra sanidad: Un mismo medicamento (principio activo y dosis) puede tener multitud de presentaciones (apariencias) diferentes en sus cajas, envases, blísteres, comprimidos o cápsulas según la marca y empresa farmacéutica y, viceversa, medicamentos muy diferentes pueden tener apariencias muy similares en los elementos anteriores. En nuestro país, el caso más pintoresco es el del conocido protector gástrico omeprazol. Existen más de 70 cajas diferentes (con gran variedad en sus apariencias) solo para este medicamento. Además, también existen otros muchos medicamentos muy comunes con decenas de apariencias diferentes. De esta forma, por ejemplo, un paciente que esté tomando 4 medicamentos como omeprazol, enalapril, indapamida y paracetamol podría recibir la friolera cantidad de 811.800 combinaciones de cajas con diferente aspecto.

Este espectáculo de colores, formas y diseños en medicamentos iguales (y viceversa, medicamentos diferentes que parecen iguales) no es un detalle irrelevante. Es de sobra conocido, especialmente por los profesionales de la sanidad, que lo anterior provoca confusión entre pacientes y sanitarios, induciendo a errores en la medicación. Sobre todo entre ancianos, personas con deterioro cognitivo/sensorial, bajo nivel educativo y de lectura o trastornos mentales. Jesús Palacio, médico de familia y miembro del Grupo de Seguridad del Paciente de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), explica más detalles sobre el tema: "Cuando a un paciente se le cambia el aspecto de la medicación que toma, la adherencia al tratamiento disminuye y la posibilidad de errores de medicación aumenta. Este es un hecho bien conocido internacionalmente, documentado en estudios y alertado por instituciones de uso seguro del medicamento, seguridad del paciente y agencias reguladoras."

Precisamente por ello, multitud de profesionales sanitarios y múltiples sociedades médicas y de enfermería en España llevan exigiendo una solución al respecto durante muchos años con el lema: "Si son iguales, que parezcan iguales". En otras palabras,

se defiende la isoapariencia: si dos medicamentos son iguales (mismo principio activo y dosis), que su apariencia sea la misma. Además, si dos medicamentos son diferentes, que parezcan diferentes. La idea es sencilla y se han propuesto medidas concretas como reservar una de las caras de mayor tamaño de las cajas de medicamentos para dejar un fondo blanco con la información esencial del medicamento, que ya deben incluir por ley: la composición, la dosis y el número de dosis. De esta forma, las posibilidades de confusión disminuirían considerablemente.

Desafortunadamente, las empresas farmacéuticas no son partidarias de tal medida, pues supone restar visibilidad y protagonismo a sus respectivas marcas. Precisamente, una de las principales razones por las que las cajas tienen apariencias tan diferentes es por una mera estrategia de marketing: las farmacéuticas buscan diferenciarse por sus diseños. Aun así, tal interés económico debería pesar mucho menos que el interés por disminuir los errores de medicación que, no lo olvidemos, provocan enfermedades y muertes.

El caso más pintoresco es el del conocido protector gástrico omeprazol. Existen más de 70 cajas diferentes (con gran variedad en sus apariencias) solo para este medicamento

Los errores de medicación por apariencias engañosas rara vez tienen repercusión mediática, pero son muy comunes. De hecho, existe el Instituto para el Uso Seguro de Medicamentos que se encarga, entre otras tareas, de alertar y notificar con frecuencia a los profesionales sanitarios de los riesgos de confusión de determinados medicamentos. Además, también mantienen listas actualizadas de nombres similares de medicamentos que se prestan a confusión.

Solo en ocasiones, cuando las apariencias de los medicamentos confunden hasta el extremo de provocar la muerte, los medios de comunicación se hacen eco del asunto. Es lo que ocurrió en 2013, cuando dos enfermeros del Hospital Infanta Cristina de Parla confundieron suero glucosado hipertónico al 20 % con suero salino, lo que provocó la muerte de la paciente tratada al recibir el suero equivocado. Como pueden comprobar por las fotos de dichos sueros, su aspecto era "fácilmente confundible", como así dictaba la sentencia que condenaba a ambos de homicidio imprudente.

Casos así son solo la punta más visible del iceberg. Cuando las apariencias de los medicamentos engañan, quienes suelen ser caer en la confusión son los propios pacientes a la hora de tomar sus medicamentos y esto rara vez llega a conocerse. Lamentablemente, parece que, por el momento, no existe voluntad política para solucionar este problema sanitario, aun cuando solo supone una cuestión de cambio de diseño de medicamentos. Mientras tanto, diversos movimientos como Stop errores de medicación y Sano y Salvo tratan de concienciar y alertar a la población y a profesionales sanitarios sobre este asunto.

Prescripción, Farmacia y Utilización

Investigaciones

¿Puede confiar en los medicamentos que le receta el médico? (*Can you rely on the drugs that your doctor prescribes?*)

Lexchin J, Cosgrove LA,

The Conversation, 13 de junio de 2018

https://theconversation.com/can-you-rely-on-the-drugs-that-your-doctor-prescribes-98128?utm_source=twitter&utm_medium=twitterbutton

Traducido por Salud y Fármacos

El Canadian Medical Association Journal (CMAJ) acaba de publicar una nueva guía para el tratamiento de la hepatitis C [1], una enfermedad que en Canadá no se diagnostica ni se trata adecuadamente.

Esta guía está dirigida a médicos y detalla los avances recientes en el tratamiento de adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C. Fue elaborada por un comité de la Asociación Canadiense para el Estudio del Hígado (CASL).

Como la complejidad de la atención médica crece exponencialmente, las pautas clínicas como esta son cada vez más importantes para ayudar a los médicos a diagnosticar y tratar a los pacientes. A medida que aumenta el número de pautas, también aumenta su influencia [2].

Las pautas médicas bien elaboradas pueden ser de gran ayuda para el cuidado del paciente, pero las pautas deficientes pueden causar daños [3]. Hay dos amenazas a su calidad que están interrelacionadas. La primera ocurre cuando los miembros del comité que elabora las guías tienen un conflicto de interés financiero (FCOI) con las compañías que producen los productos que estas recomiendan. La segunda se presenta cuando las pautas se basan en evidencia de mala calidad.

En el período previo a la Cumbre Mundial de la Hepatitis 2018, que se celebrará en Toronto los días 14 y 17 de junio, creemos que hay razones para estar preocupados por esta nueva guía de la hepatitis C, por ambas razones.

En primer lugar, los ocho autores del artículo publicado en CMAJ, incluyendo al presidente, declararon FCOI con las compañías que producen los medicamentos recomendados en la guía. En segundo lugar, el comité no incluyó a un experto en evaluación de la evidencia ni a nadie que representara al público o a los pacientes.

Las guías ¿recomiendan los mejores medicamentos?

Uno de los autores de este artículo (Joel Lexchin) fue parte de un estudio que analizó los FCOI en las guías médicas canadienses [4]. Examinamos 28 guías que recomendaban un tratamiento farmacológico para una amplia variedad de enfermedades.

En más del 25% de estos documentos, más de la mitad de los autores divulgaron FCOI con los fabricantes de medicamentos que recomendaban.

Lisa Cosgrove, la segunda autora de este artículo, estudió la guía de tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor de la Asociación Americana de Psiquiatría [5]. Todos los miembros

del comité que desarrolló esta guía revelaron tener vínculos financieros con la industria.

La presencia de estos FCOIs podría explicar las razones por las cuales menos de la mitad de los estudios citados en apoyo de las recomendaciones cumplieron con los criterios de alta calidad y el 17% no evaluaron resultados clínicamente relevantes.

Se han establecido salvaguardas para evitar que la calidad de las guías se vea afectada por la corrupción. El Instituto de Medicina de EE UU (OIM), que ahora se conoce como la Academia Nacional de Medicina, ha elaborado recomendaciones sobre la membresía en los comités que elaboran guías [6]. Según ellos, el presidente y la mayoría de los miembros deben estar libres de FCOI y el comité debe incluir a un experto en evaluación de la evidencia y a un paciente o un representante del público.

Cuando la muy respetada organización Cochrane produce pautas médicas, explica en detalle por qué se incluyen o excluyen los estudios. También evalúa las múltiples fuentes de sesgo que potencialmente existen en todos los estudios.

El punto sobre el sesgo es extremadamente importante ya que existe bastante evidencia de que los estudios financiados por fabricantes de medicamentos y dispositivos tienen muchas más probabilidades de reportar resultados y conclusiones positivas, que los estudios realizados con cualquier otra fuente de financiamiento [7].

Finalmente, las guías producidas por autores vinculados a la industria tienden a recomendar medicamentos caros [8] a pesar de la falta de pruebas sobre su seguridad y eficacia.

Muchas preguntas sin respuesta

Entonces, ¿qué tan valiosa es una guía para el tratamiento de la hepatitis C, en la que ocho autores declararon FCOI con los productores de los medicamentos recomendados? ¿Qué tan confiables son las recomendaciones de un comité que no documentó cómo se evaluó la evidencia ni incluyó a un representante del público o de los pacientes?

El comité intentó sortear algunas de estas deficiencias. Primero, la guía establece explícitamente: "Los miembros del comité que elaboró la guía no recibieron financiamiento, directo o en especie por este trabajo". Segundo, "para gestionar conflictos de intereses, la guía final fue examinada por la membresía de la Asociación Canadiense para el Estudio del Hígado, y específicamente por el ejecutivo de la asociación. "Tercero, la" guía se distribuyó por correo electrónico a las organizaciones comunitarias que representaban a los pacientes".

¿Quiénes eran esas organizaciones comunitarias? y ¿tenían vínculos con las compañías que fabrican los medicamentos que recomienda la guía? La guía no dice nada sobre estas cuestiones.

¿Quién está en la ejecutiva de CASL? ¿Tienen ellos, como individuos, vínculos con la industria? ¿La asociación en sí tiene enlaces?

Obtener respuestas parciales a estas preguntas requiere algo de investigación. Una simple búsqueda en Google sobre la "Asociación Canadiense para el Estudio del Hígado" no produce ningún enlace directo. El más cercano es un enlace al Canadian Liver Journal (<https://canlivj.utpjournals.press/>) Visite esta página, haga clic unas cuantas veces más y eventualmente llegará al sitio web de CASL (<http://hepatology.ca/>).

En el comité ejecutivo hay 33 personas, incluyendo tres miembros del comité que elaboró la guía; por lo tanto, miembros del comité ejecutivo estaban revisando lo que ellos mismos habían escrito.

¿Los otros 30 miembros tienen algún FCOI a declarar? No hay información sobre estas personas en el sitio web. El sitio web dice que CASL solo respalda las solicitudes de organizaciones sin fines de lucro y "no respalda ni apoya ninguna prueba de diagnóstico comercial o productos terapéuticos".

Pero, en 2018, Gilead Science, Merck y AbbVie patrocinaron las becas (fellowships) de la Asociación de Hepatología. Gilead y AbbVie producen medicamentos contra la hepatitis C y Merck estuvo trabajando en este campo hasta octubre de 2017.

CASL ¿recibe dinero de las compañías farmacéuticas? Silencio una vez más.

No hay nada en la guía sobre por qué se incluyeron o excluyeron los estudios, nada sobre cómo se extrajo la información de los estudios y nada sobre si se analizaron los sesgos.

Las pautas deben estar libres de sesgos

La aparición de esta guía en el CMAJ plantea serias dudas sobre los estándares de la revista para publicar guías. El artículo fue revisado por pares y se declararon los FCOI, pero ¿debería la revista hacer más?

¿Debería requerir que la composición de los comités de guías se ajuste a los estándares establecidos por la Academia Nacional de Medicina?

¿Debería haber información sobre los FCOI de la organización que patrocina las guías?

¿Debería haber información explícita sobre cómo se seleccionaron y evaluaron los estudios?

Las guías deben estar libres de sesgos para que los médicos confíen en ellas. La nueva guía de la hepatitis C publicada por la Canadian Medical Association Journal no supera la prueba de sesgo.

Nota: puede ver también Jessica Caporuscio, ¿Se puede confiar en las etiquetas/fichas técnicas de la FDA para tomar decisiones clínicas? (*Are FDA labels on prescription drugs reliable for clinical use?*) *Medical news bulletin*, 11 de julio de 2018 Ver en **Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4)**, bajo **Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá**

<https://www.medicalnewsbulletin.com/fda-labels-prescription-drugs-reliable-clinical-use/> Traducido por Salud y Fármacos

Referencias

1. Shah H, Bilodeau M, Burak KW, Cooper C, Klein M, Ramji A, Smyth D, Feld JJ. The management of chronic hepatitis C: 2018 guideline update from the Canadian Association for the Study of the Liver. *CMAJ* Jun 2018, 190 (22) E677-E687; DOI: 10.1503/cmaj.170453
2. O'Malley AS, Pham HH, Reschovsky JD. Predictors of the Growing Influence of Clinical Practice Guidelines. *Journal of General Internal Medicine*. 2007;22(6):742-748. doi:10.1007/s11606-007-0155-y.
3. Cosgrove L, Shaughnessy AF, Shaneyfelt T When is a guideline not a guideline? The devil is in the details *BMJ Evidence-Based Medicine* 2018;23:33-36.
4. Shnier A, Lexchin J, Romero M, Brown K. Reporting of financial conflicts of interest in clinical practice guidelines: a case study analysis of guidelines from the Canadian Medical Association Infobase. *BMC Health Services Research* 2016; 16:383 <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1646-5>
5. Cosgrove L, Bursztajn HJ, Erlich, DR, Wheeler EE, Shaughnessy AF. Conflict of interest and clinical guidelines. *J Eval Clin Pract*, (2013);19: 674-681. doi:10.1111/jep.12016
6. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Editors: Robin Graham, Michelle Mancher, Dianne Miller Wolman, Sheldon Greenfield, and Earl Steinberg. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.ISBN-13: 978-0-309-16422-1ISBN-13: 978-0-309-16423-8
7. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane*, febrero 2017 https://www.cochrane.org/MR000033/METHOD_industry-sponsorship-and-research-outcome
8. Cosgrove L, Shaughnessy AF, Shaneyfelt T When is a guideline not a guideline? The devil is in the details *BMJ Evidence-Based Medicine* 2018;23:33-36.

Dolor nociceptivo de intensidad moderada en adultos. Tratamientos de primera elección

Revue Prescrire 2017; 37 (405): 533-537

Traducido por Salud y Fármacos

Puntos Principales

- Escuchar atentamente al paciente es el método principal de evaluación del dolor, en particular sus consecuencias funcionales y psicoemocionales.
- En casos de dolor nociceptivo de intensidad moderada en un adulto, la medicación de primera elección es el paracetamol. Cuando éste no es apropiado, un anti-inflamatorio no esteroideo como ibuprofeno a una dosis máxima de 1.200 mg

al día, o naproxeno, constituye una alternativa.

- Cuando el uso de un opiáceo parece justificado para aliviar el dolor nociceptivo en un adulto, la eficacia de la morfina a una dosis mínima efectiva es más consistente que la codeína.

En términos generales, atendiendo a su origen, el dolor se clasifica en dolor nociceptivo o neuropático [1]. El dolor nociceptivo lo produce el daño a un tejido u órgano, por ejemplo,

tras una cirugía, una herida, en caso de metástasis ósea, o daño muscular o articular. En general, el dolor nociceptivo responde a los llamados analgésicos inespecíficos [2,3].

El dolor neuropático se produce por un daño al sistema nervioso central o periférico, incluyendo neuropatía, herpes zóster, o compresión sobre la raíz nerviosa. En general, el dolor neuropático no responde bien a los llamados analgésicos inespecíficos [2,3].

En este artículo no trataremos el tratamiento para el dolor neuropático y el dolor severo.

Diagnóstico

Escuchar con atención a cada paciente. La intensidad del dolor depende no solo del trastorno subyacente, sino también de factores que pueden variar ampliamente de un paciente a otro, incluyendo factores psicológicos, sociales y espirituales. Muchas veces el dolor crónico tiene consecuencias físicas, psicológicas o sociales significativas, que a veces pueden ser factores agravantes [2,3].

Además de buscar la causa, escuchar con atención al paciente es el método principal para evaluar las características complejas del dolor. Deben investigarse características como la intensidad del dolor, su impacto sobre las actividades de la vida diaria y el descanso, y sus consecuencias psicoemocionales y sociales [2,4].

Preguntar al paciente para evaluar la intensidad del dolor mediante una escala numérica graduada del 0 a 10, por ejemplo, resulta particularmente útil para el seguimiento [2,4].

Distinguir entre dolor nociceptivo y neuropático. El dolor nociceptivo suele estar localizado, pero en ocasiones puede ser difuso o semejante a calambres [2].

La mayoría de las veces, el dolor neuropático se describe como continuo, con una sensación de quemazón y un componente punzante intermitente, o puede ser un dolor fulgurante similar a una descarga eléctrica, o un dolor agudo repentino, acompañado de disestesia [2].

A veces el dolor nociceptivo y neuropático pueden coexistir [2].

Factores precipitantes

Algunas causas determinan el tratamiento. Saber la causa del dolor a veces puede llevar a un tratamiento específico, como drenar un absceso, reducir una fractura, o aplicar radioterapia a una metástasis ósea [1].

Muchos fármacos implicados. En el paciente con dolor nociceptivo debe investigarse la posibilidad de que tenga una causa farmacológica, ya que muchos medicamentos producen cefalea, dolor gastrointestinal o muscular, por ejemplo [5].

Tratamientos de primera elección

Tener en cuenta las consecuencias físicas y psicológicas. El tratamiento del dolor nociceptivo tiene como objetivo eliminar el dolor, o al menos hacerlo tolerable. Así mismo, pretende limitar las consecuencias físicas, psicológicas y sociales [3].

Es muy importante tener en cuenta los componentes psicológicos

y emocionales del dolor [2,3].

Varias medidas no farmacológicas pueden ser útiles en situaciones específicas, como la aplicación de calor o frío, psicoterapia, cirugía, o técnicas de estimulación del sistema nervioso [3].

Paracetamol es la primera elección. Paracetamol es el analgésico de primera elección en casos de dolor leve a moderado. Con frecuencia resulta efectivo y conlleva un menor riesgo de efectos adversos que otros analgésicos inespecíficos, como anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) u opiáceos [5,6].

El paracetamol se administra por vía oral en adultos a una dosis de 500 mg a 1.000 mg cada 4 – 6 horas, en general sin exceder 4.000 mg al día. En adultos que pesan menos de 50 kg, la dosis es de 15 mg/kg, con una dosis diaria máxima de 60 mg/kg [6].

A una dosis apropiada, los efectos adversos del paracetamol son raros y consisten principalmente en reacciones de hipersensibilidad. El riesgo principal atribuido al paracetamol se relaciona con la sobredosis, que puede producir daño hepático severo y en ocasiones daño renal agudo [5].

La toxicidad hepática del paracetamol se incrementa en algunos pacientes, especialmente en caso de enfermedad hepática, consumo excesivo de alcohol, o el uso de fármacos que aceleran el metabolismo del paracetamol, como los antiépilépticos y la hierba de San Juan. En estos pacientes adultos, es aconsejable usar una menor dosis diaria máxima de paracetamol, por debajo de 4.000 mg [5].

Utilizar un AINE o un opiáceo cuando el paracetamol no es apropiado. En casos de dolor nociceptivo moderado, en el que debe evitarse el paracetamol o cuando resulta inadecuado porque es demasiado débil o la duración de la acción es demasiado corta, la elección está entre un AINE (ibuprofeno o naproxeno) y morfina, un opiáceo, empleado a la dosis mínima efectiva. Los efectos adversos respectivos de los AINE y los opiáceos ayudan a determinar la elección del tratamiento [7].

Ibuprofeno y naproxeno: AINE de primera elección.

Ibuprofeno y naproxeno son los AINEs de primera elección porque tienen un perfil bien conocido y conllevan un riesgo moderado de efectos adversos gastrointestinales graves [5,8].

Los adultos deben tomar ibuprofeno por vía oral a una dosis de 200 mg a 400 mg, aproximadamente cada 6 – 8 horas, sin superar 1.200 mg al día. La dosis debe ajustarse en función de la intensidad de los síntomas. A una dosis superior a 1.200 mg al día, el balance riesgo-beneficio de ibuprofeno se vuelve desfavorable debido a un aumento del riesgo cardiovascular [9].

La dosis diaria habitual de naproxeno es entre 500 mg y 1.250 mg. La frecuencia de las dosis durante el día depende del tipo de dolor. Por ejemplo, para el dolor crónico articular, la dosis diaria total se divide en 2 o 3 dosis iguales [10].

Los AINE conllevan un riesgo de reacciones de hipersensibilidad que en ocasiones pueden ser graves. Aparte de estas reacciones, que pueden producirse después de la administración por primera vez de algunas dosis, los efectos adversos más frecuentes del

tratamiento a corto plazo con un AINE a una dosis baja o moderada son malestar gastrointestinal, y en ocasiones náuseas o diarrea, que no son graves. A dosis mayores, o con uso prolongado, o en pacientes de riesgo, los AINE conllevan riesgos adicionales de úlcera o hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal y trastornos cardiovasculares. Los AINEs también conllevan un riesgo de numerosas interacciones [5].

Cuando la administración oral no es factible, un AINE como ketoprofeno administrado como supositorio o inyección intramuscular es una alternativa a ibuprofeno o naproxeno oral. Este tratamiento expone a los pacientes a los efectos adversos de los AINE orales y, además, a los riesgos asociados con la vía de administración [11].

Cuidado con combinar varios medicamentos que contengan paracetamol o ibuprofeno. Numerosos productos con diferentes nombres comerciales contienen paracetamol, algunos se utilizan como automedicación. Tomar varios de estos productos al mismo tiempo aumenta el riesgo de sobredosis por paracetamol. Los profesionales sanitarios y los pacientes deben comprobar la denominación común internacional (DCI) del contenido de estos productos.

El mismo problema existe con el ibuprofeno [12].

Morfina: el opioide de primera elección. Para casos de dolor nociceptivo moderado en adultos, cuando un opiáceo parece justificado, la primera elección es la morfina a la dosis mínima efectiva [7].

La dosis mínima efectiva de morfina varía de un paciente a otro. La dosis oral inicial de morfina de liberación inmediata oscila generalmente entre 2,5 mg a 30 mg cada 4 horas, en función de la intensidad del dolor, la edad y el uso previo de analgésicos. La dosis debería ajustarse gradualmente según el dolor y los efectos adversos, teniendo en cuenta el retraso del inicio de acción de la morfina oral de liberación inmediata: aproximadamente 20 minutos, con un efecto pico a la hora [2].

Una vez establecida la dosis diaria efectiva de morfina, el número de dosis puede reducirse al reemplazar la morfina de liberación inmediata por una fórmula de liberación prolongada, dos veces al día. A veces resulta de utilidad planificar una dosis de rescate de morfina de liberación inmediata (1/5 – 1/6 de la dosis diaria total) para el dolor irruptivo y continuar con la administración de dosis regulares de morfina de liberación prolongada [2].

Cuando la administración oral no es factible, una alternativa es administrar morfina por vía subcutánea. Cuando se elige la vía subcutánea, la dosis diaria equivale a la mitad de la dosis oral [2].

Los efectos adversos de los opioides consisten principalmente en trastornos gastrointestinales, en particular estreñimiento, náuseas y vómitos, y trastornos neuropsiquiátricos incluyendo confusión, somnolencia y mareos [5].

Con el tratamiento a largo plazo, los opioides conllevan un riesgo de tolerancia y dependencia, además de un síndrome de retirada en caso de interrupción brusca del tratamiento. Hay un aumento del riesgo de efectos adversos y de sobredosis con morfina en

caso de insuficiencia renal [2,5].

La sobredosis con opiáceos conlleva un riesgo de depresión respiratoria, hipotensión, crisis comiciales, coma, rabdomiolisis y edema pulmonar. Por tanto, la dosis debe incrementarse de forma gradual, en caso de ser necesario [2,5].

Los opiáceos conllevan un riesgo de interacciones farmacológicas, particularmente por efectos adversos aditivos durante la co-administración de sedantes o fármacos astringentes, con un aumento del riesgo de ileo paralítico [5].

Otros tratamientos

Los llamados opiáceos débiles: no menos riesgos que morfina.

Los llamados opiáceos débiles como codeína, dihidrocodeína, opio en polvo y tramadol no han demostrado menos riesgos que la morfina, todos ellos con un perfil de efectos adversos común a todos los opiáceos [7,13].

La eficacia y el riesgo de sobredosis con codeína varía ampliamente de un paciente a otro. La codeína está sujeta a un rango de interacciones farmacocinéticas, en particular con inductores enzimáticos como la hierba de San Juan, antiepilépticos y la amiodarona [7].

El tramadol no es más efectivo que codeína. Presenta los mismos efectos adversos y, además, conlleva un aumento del riesgo de hipoglucemia, cefalea, mareos, crisis comiciales y daño hepático. Es un analgésico de último recurso [2,5,7].

Buprenorfina sublingual es menos efectiva que otros opiáceos. Presenta un riesgo menor de depresión respiratoria. Cuando buprenorfina se emplea como analgésico, es difícil cambiar a otro opiáceo debido a su actividad agonista-antagonista mixta en los receptores del dolor [7].

Nefopam: de valor marginal. Ya sea por vía oral o parenteral, la eficacia analgésica de nefopam, un derivado de difenhidramina, no está bien definida. En el mejor de los casos su eficacia es modesta e inferior a un AINE. Sus efectos adversos, más reconocidos que su eficacia, son principalmente efectos antimuscarínicos, en particular trastornos psiquiátricos y retención urinaria, reacciones anafilácticas y dependencia [14].

¿Y en caso de embarazo?

Paracetamol o morfina, pero no un AINE. Tomar un fármaco expone a la mujer embarazada, y a menudo al feto, a los efectos adversos del fármaco, que varían en función del estadio del embarazo [15].

El paracetamol es el analgésico de primera elección durante el embarazo para el tratamiento del dolor de intensidad leve a moderado [15].

Cuando el uso de un opiáceo está justificado en una embarazada, la morfina es el fármaco de primera elección. Cuando se utiliza hasta el parto, la morfina expone al recién nacido a un riesgo de depresión respiratoria, particularmente cuando se han administrado dosis altas próximas al momento del parto, y a un síndrome de retirada [7,15].

Los AINE (anti-inflamatorios no esteroideos), incluso para el

tratamiento a corto plazo, deberían evitarse en mujeres que están, o podrían estar, embarazadas, así como aquellas que podrían quedarse embarazadas. Al inicio del embarazo, los AINEs parecen aumentar el riesgo de aborto y posiblemente de malformaciones, en particular anomalías cardíacas, en el feto. En el segundo y tercer trimestre del embarazo, los AINEs exponen al feto a un riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso, hipertensión pulmonar con distrés cardiorrespiratorio, e insuficiencia renal. Además, tomar un AINE próximo al parto expone a la madre a un aumento del riesgo de hemorragia [5,15].

Evitar opiáceos durante la lactancia. El uso de paracetamol o ibuprofeno durante la lactancia no expone al bebé a ningún riesgo significativo [16].

Los opiáceos pasan a la leche materna. Es recomendable evitarlos durante la lactancia. Cuando una mujer toma un opiáceo durante la lactancia, una opción para mantener la lactancia es extraer y desechar la leche materna durante el tratamiento [17].

Tratamientos a evitar en casos de dolor nociceptivo de intensidad moderada en adultos

Inhibidores Cox-2, diclofenaco y aceclofenaco, nimesulida, piroxicam. Celecoxib, etoricoxib, parecoxib, diclofenaco y aceclofenaco, nimesulida y piroxicam son fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) cuyo balance riesgo-beneficio es desfavorable. No son más efectivos que otros AINEs y conllevan un mayor riesgo de efectos adversos graves [8,18-21].

Cafeína a altas dosis. Añadir una dosis baja de cafeína a una medicación analgésica no potencia el efecto analgésico. Añadir una dosis alta de cafeína puede tener un efecto analgésico mínimo sobre algunos tipos de dolor, pero conlleva un riesgo de numerosos efectos adversos, incluyendo náuseas y vómitos, diarrea, agitación, temblores, ansiedad con hiperventilación, taquicardia e hipocalcemia. Muchas veces la cafeína puede producir dependencia [5,22-24].

Búsqueda bibliográfica y metodología

Esta revisión se basó en los datos publicados en *Prescrire* hasta el número 397 (noviembre de 2016) y en su suplemento de interacciones farmacológicas de 2016, cotejados con otras dos fuentes de información publicada – el libro de texto de farmacología clínica “Martindale: The Complete Drug Reference” (www.medicinescomplete.com) y el sitio web de referencia online de medicina interna “UpToDate” (www.uptodate.com), que se consultó hasta el 17 de octubre de 2016. La validez de la información citada en esta revisión está asegurada mediante el seguimiento continuo de la literatura en la biblioteca *Prescrire*. La revisión se preparó siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la selección de documentos y su

análisis, revisión externa, y múltiples controles de calidad.

1. Prescrire Rédaction “Mieux soigner les patients en fin de vie. Première partie. Soins palliatifs chez l’adulte, traiter la douleur” *Rev Prescrire* 1997; 17 (174): 431-439 + (175): 548.
2. Prescrire Editorial Staff “Analgesia for terminally ill adult patients. Preserve quality of life” *Prescrire Int* 2011; 20 (121): 268-273.
3. “Analgesia and Pain” *Martindale*, The Pharmaceutical Press 2016.
4. Rosenquist EWK et al. “Evaluation of chronic pain in adults” *UpToDate* 2016.
5. Prescrire Rédaction “5-1. Patients traités par antalgique non spécifique” suppl. Interactions médicamenteuses 2016.
6. “Paracetamol” *Martindale*, The Pharmaceutical Press 2016.
7. Prescrire Editorial Staff “Weak opioid analgesics. Codeine, dihydrocodeine and tramadol: no less risky than morphine” *Prescrire Int* 2016; 25 (168): 45-51.
8. Prescrire Editorial Staff “NSAIDs and serious cardiovascular disorders: especially cox-2 inhibitors and diclofenac” *Prescrire Int* 2016; 25 (167): 14-16.
9. “Ibuprofen” *Martindale*, The Pharmaceutical Press 2016.
10. “Naproxen” *Martindale*, The Pharmaceutical Press 2016.
11. Prescrire Rédaction “méloxicam injectable-Mobic°. Préférer la voie orale et les AINS les moins mal tolérés” *Rev Prescrire* 2002; 22 (231): 578.
12. Prescrire Rédaction “Paracétamol: gare aux surdoses involontaires” *Rev Prescrire* 2010; 30 (325): 827.
13. Prescrire Rédaction “Izalgi°. dosage élevé d’une association paracétamol + opium pour la voie orale” *Rev Prescrire* 2015; 35 (385): 821.
14. Prescrire Rédaction “néfopam-Acupan° (ou autre). Avec du recul: risques et efficacité moins évalués que pour d’autres antalgiques” *Rev Prescrire* 2014; 34 (371): 646-649.
15. Prescrire Rédaction “Femmes enceintes et médicaments utilisés dans les douleurs” *Rev Prescrire* 2013; 33 (358)bre: 602-607.
16. Prescrire Rédaction “Antalgiques chez une femme qui allaite. Pas d’arrêt systématique de l’allaitement” *Rev Prescrire* 2004; 24 (256): 836-843.
17. Prescrire Rédaction “Éviter la codéine en cas d’allaitement?” *Rev Prescrire* 2015; 35 (375): 76-77.
18. Prescrire Rédaction “Acéclofénac: trop d’effets indésirables cardiovasculaires, comme le diclofénac” *Rev Prescrire* 2014; 34 (374): 898.
19. Prescrire Rédaction “Nimésulide hépatotoxique: la Commission européenne recense les greffes pour hépatite fulminante au lieu de le retirer du marché” *Rev Prescrire* 2010; 30 (323): 660-661.
20. Prescrire Rédaction “Piroxicam oral: baisse du taux de remboursement pour un AINS à bannir” *Rev Prescrire* 2009; 29 (314): 895.
21. Prescrire Rédaction “Médicaments à 15%: des incohérences dans la liste publiée, sans argumentation” *Rev Prescrire* 2010; 30 (321): 498-501.
22. Prescrire Rédaction “La caféine ne renforce pas l’effet antalgique du paracétamol” *Rev Prescrire* 1997; 17 (171): 183.
23. Prescrire Rédaction “aspirine + caféine. La caféine est en trop” *Rev Prescrire* 1998; 18 (182): 189-190.
24. “Caffeine” *Martindale*, The Pharmaceutical Press 2016.

Farmacoterapia en personas mayores

Goiuri Uribe Bengoa, Irantzu Gandarias Zárraga

El Farmacéutico, abril de 2018.

<http://elfarmacéutico.es/index.php/cursos/item/8937-farmacoterapia-en-personas-mayores#.W654THtKjX4>

El proceso de envejecimiento supone cambios fisiológicos, orgánicos y sistémicos que afectan a todos los seres vivos. Estas modificaciones originan una merma en las reservas fisiológicas y hacen que los individuos sean más vulnerables a las variaciones externas, con mayor probabilidad de sufrir episodios adversos en

su salud. No todas las personas de edad avanzada sufren de igual manera estos contratiempos, por lo que en muchos estudios se utiliza el término «anciano frágil» para referirse a los más susceptibles de padecerlos. Este concepto va más allá del declive

físico, y sugiere deterioros en otros aspectos, como los psicológicos o sociales.

La tendencia al envejecimiento demográfico de los países avanzados es un proceso ampliamente conocido desde hace décadas. En España, los mayores de 65 años suponen en la actualidad aproximadamente el 18,4% de la población y consumen casi el 70% del presupuesto anual para el gasto farmacéutico. Además, se estima que para el año 2020 supondrán aproximadamente un 20% de la población.

Fisiología del anciano y su influencia en la respuesta a los medicamentos

Durante el envejecimiento, el organismo sufre una serie de alteraciones, desde variaciones en la talla y el peso, hasta

cambios en la homeostasis interna, de modo que se produce una disminución de la capacidad de adaptación a las perturbaciones de la salud. Una de las consecuencias es que se ve afectada la respuesta a los fármacos y se incrementa la probabilidad de sufrir resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Algunos cambios afectan directamente a la farmacocinética y a la farmacodinámica, mientras que otros atañen al proceso de utilización de los medicamentos, como la polimedición asociada a la pluripatología o el deterioro de la salud mental. Por lo tanto, los cambios producidos por el envejecimiento tienen importantes consecuencias en los regímenes de dosificación de los medicamentos.

Para leer más, vaya al enlace que aparece en el encabezado

¿Fármacos contra el Alzheimer sin evidencias científicas robustas? No, gracias. Basta de falsas esperanzas y erróneas prioridades.

Nmurcia

No Gracias, 30 de julio de 2018

<http://www.nogracias.eu/2018/07/30/farmacos-alzheimer-sin-evidencias-cientificas-robustas-no-gracias-basta-falsas-esperanzas-erroneas-prioridades/>

- Francia ha decidido desfinanciar los medicamentos contra la demencia.
- España está desperdiciando un mínimo de 500 millones anuales en inútiles, inseguros y caros medicamentos contra la demencia y, en cambio, existe una exagerada carga (económica y vital) para las familias y cuidadoras.
- Existe una importante crisis de innovación en este campo que la industria quiere solucionar disminuyendo las garantías científicas necesarias para introducir los nuevos medicamentos en el mercado. Pero el ejemplo del cáncer pone en duda que este modelo sirva para algo más que producir ingentes ganancias económicas para las empresas.
- Es el momento de cambiar el marco regulatorio de la innovación farmacológica en relación con las enfermedades neurodegenerativas, en particular, y las crónicas, en general.
- Basta de falsas esperanzas y erróneas prioridades.
- Basta de un modelo de innovación que va contra la innovación.

La demencia en general y el Alzheimer en particular es una enfermedad terrible y muy prevalente entre nuestros ancianos. Es desesperante observar como los seres más queridos, nuestros mayores, van perdiendo facultades, primero cognitivas y después físicas. La enfermedad afecta a quien la sufre directamente, el paciente, pero también a quien cuida y atiende, es decir, a la familia. El daño a los cuidadores no solo aparece en forma de problemas psicofísicos (ansiedad, depresión, dolores osteomusculares, etc.), sociofamiliares (aislamiento social, problemas de pareja y familiares etc..) o laborales (dificultad para conciliar actividad laboral y cuidados) sino también económicos (más de €31.000 al año por término medio, asumidos en su mayor parte por la propia familia).

Por tanto, es un gigantesco problema socio-sanitario que está haciendo sufrir cada día a más de 6 millones de personas, entre enfermos y familiares. La dimensión es terrible: afecta al 7% de los mayores de 65 años y hasta al 50% de los de más de 80 años.

Son 1,5 millones de enfermos. Estas cifras se van a duplicar en las próximas décadas debido al envejecimiento de la población.

En los últimos catorce años, solo tres medicamentos han sido aprobados para la enfermedad de Alzheimer; más de 100 nuevos medicamentos han sido suspendidos en las fases de desarrollo debido a su ineficacia. Intentar desarrollar fármacos para la enfermedad de Alzheimer es hoy en día uno de los peores riesgos en los que puede incurrir una compañía farmacéutica y varias han anunciado que dejan la investigación en enfermedades neurodegenerativas. Está claro que el conocimiento básico de la enfermedad, la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos implicados, falla. Es decir, la teoría que se está utilizando para diseñar los fármacos, la amiloide, es incorrecta o, cuanto menos, muy insuficiente.

Las compañías ya están pidiendo que se relajen los requisitos para la aprobación de nuevos fármacos. Quieren que la investigación y comercialización de los fármacos contra el Alzheimer tengan el mismo paradigma que el del cáncer (licencias adaptativas y aprobaciones aceleradas). Sería un grave error. Ya hemos criticado en Nogracias las licencias adaptativas: “Se busca “un acceso temprano” y rápido a los nuevos tratamientos, con menos inversiones económicas, con la finalidad de asegurar unos mayores ingresos para la industria farmacéutica: más predecibles y más seguros. Unos ensayos clínicos más cortos, menos fiables, con menos participantes y más baratos. Se trata de un intento de generalizar un modelo “bajo coste” mediante aprobaciones “prematuras” para los nuevos medicamentos, modificando a la baja las ya débiles exigencias de evidencias empírico-experimentales y de control externo del actual sistema de evaluación de los nuevos productos biomédicos.”

En el cáncer, las justificaciones empleadas hacen referencia a la necesidad de nuevos tratamientos “personalizados” que solo pueden ser beneficiosos para poblaciones muy concretas. La industria ha convencido a los reguladores y a los grupos de

pacientes y científicos con conflictos de interés, que se debe aceptar un grado más alto de incertidumbre a cambio de obtener un “acceso temprano” a nuevos medicamentos (lo que se denomina el “canje entre acceso y evidencia”/ access vs. evidence trade-off). Pero este paradigma, ya ensayado con el acceso acelerado de medicamentos, falla estrepitosamente en el cáncer, ya que al rebajar los requisitos científicos para introducir nuevos fármacos lo único que se consigue es tener en el mercado y utilizar muchos malos fármacos, a unos precios desorbitados, sin que el acceso temprano mejore nada la salud de los enfermos sino al contrario, y sin que la industria cumpla con su promesa de demostrar resultados una vez los medicamentos son comercializados: ¿cuál es el incentivo? ¿demostrar que los fármacos que ya se están vendiendo no sirven?

En el Alzheimer la justificación es otra: al tratarse de una enfermedad de lenta evolución, hacen falta ensayos clínicos muy largos y con muchos enfermos para demostrar algún efecto clínico. Por eso la industria pretende que se puedan introducir fármacos en el mercado contra el Alzheimer como se hace en el cáncer: con resultados centrados en variables subrogadas y mediante licencias condicionadas a resultados en ensayos post-comercialización fase IV. Sería un grave error que en nombre de la desesperación se aceptara este chantaje porque sabemos a lo que nos llevaría: nuevos medicamentos, sí, pero inútiles la mayoría de ellos, a precios insostenibles, y con elevados consumos que llevarían a un gasto desproporcionado con un coste oportunidad gravísimo.

En nuestra opinión, la investigación contra las enfermedades neurodegenerativas no solo está chocando contra una teoría científica errónea sino, sobre todo, contra un modelo de innovación erróneo. En realidad, el principal problema es que los retornos basados en las ventas protegidas por patentes impiden la colaboración entre grupos de investigación y que la financiación pública pueda realmente coordinar esfuerzos. La investigación contra las enfermedades neurodegenerativas necesita superar las limitaciones que impone el actual modelo de innovación, no rebajar su calidad.

Lamentablemente los pocos fármacos comercializados contra el Alzheimer fueron introducidos en el mercado sin garantías científicas suficientes. A pesar de ello y debido a la elevada prevalencia y falta de alternativas, son medicamentos muy utilizados. España es la campeona del mundo en la utilización de estos medicamentos.

Haciendo una inferencia del gasto en estos fármacos en Cataluña (en 2016, más de €32 millones; un 2,3% del gasto total en fármacos dispensados en farmacia vía receta) globalmente en España estaremos gastando unos €230 millones de euros cada año solo en medicamentos, sin contar el costo de consultas, de neurólogos y de atenciones de urgencias debidas a sus efectos secundarios, que podrían doblar esta cantidad.

Mientras se produce este dispendio, las familias soportan de su bolsillo más del 70% del gasto anual; el gasto social público supone solo un 13% del total. En 2016 nos gastamos en España 20.800 millones de euros entre gasto público y privado en demencia; en gasto social, 2.700 millones; en gasto médico, 4.000 millones, más del 10% probablemente relacionado con gasto en medicamentos.

La mayoría del gasto médico se debe a ingresos hospitalarios: este es otro aspecto que deberá abordarse mediante una estrategia de planificación de cuidados que en la actualidad no cuenta con presupuesto alguno.

Es decir, en España hemos decidido gastar los recursos para ayudar a los enfermos con demencia fundamentalmente en inútiles, peligrosos y caros medicamentos y en ingresos hospitalarios que suelen empeorar la situación funcional, mientras abandonamos a las familias, sobre todo a las más pobres y las dejamos con escasas ayudas sociales.

En Francia han dicho basta y decidido dejar de tirar el dinero y redirigirlo a otras necesidades más perentorias como los cuidados y la descarga de la familia.

En el número de junio de la revista francesa *Prescrire* nos cuentan como en mayo de 2018, el Ministerio de Salud de Francia ha considerado que existe un balance negativo de riesgo beneficio con estos medicamentos. Por eso, a partir del 1 de agosto de 2018, estos medicamentos (donepezil, galantamina, rivastigmina y memantina) dejarán de ser reembolsados por el sistema nacional de seguro médico. *Prescrire* denuncia el indebido énfasis de las Guías de Práctica Clínica en el tratamiento farmacológico, en gran medida debido a los conflictos de interés de los médicos que las elaboran. Estos medicamentos no solo suponen gasto inútil sino daños graves en los pacientes:

“Ninguno de los medicamentos disponibles en 2018 ofrece ninguna mejora duradera. Estas drogas excluidas incluso aceleran la muerte en algunos casos. Es justo que se des-financien. El siguiente paso lógico sería retirarlos del mercado en Francia y en toda Europa.”

Basta de falsas esperanzas y de erróneas prioridades:

“Estos pacientes y sus cuidadores necesitan principalmente asistencia práctica y apoyo, no medicamentos: ayuda práctica con las tareas diarias, actividades de estimulación cognitiva para los pacientes, apoyo psicológico para los cuidadores, descanso temporal o duradero para los miembros de la familia. Lo menos que la sociedad puede hacer ahora es utilizar el dinero que se desperdiciaba anteriormente en el reembolso de estos medicamentos para financiar iniciativas de este tipo.”

Conclusiones

1. La investigación contra el Alzheimer no avanza debido a la complejidad de la enfermedad, pero también a las limitaciones que el actual modelo de innovación establece a la cooperación y a la investigación de largo alcance.
2. Rebajar los estándares científicos en la investigación contra el Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas solo producirá más medicamentos inútiles y más desperdicio económico. La solución no pasa por tener peor investigación sino mejor.
3. Los gobiernos tienen la obligación de establecer un marco de innovación que supera las limitaciones del actual basado en la explotación comercial de la exclusiva que otorgan las patentes y que supone un claro freno a la cooperación y a la apuesta por el medio y largo plazo de las compañías. Además, se trata de una clara oportunidad para fomentar la investigación pública.

4. Los gobiernos tienen la obligación de dejar de desperdiciar fondos en caros, inseguros e inútiles medicamentos y redirigir esos recursos a las intervenciones que se han mostrado efectivas y que son claramente sociales y de apoyo a los cuidados.

Referencias

Ver el artículo de No Gracias en el enlace que aparece en el encabezado.

Prevención primaria de enfermedades cardiovasculares

Revue Prescrire 2017; 37(408):774

Traducido por Salud y Fármacos

Estatinas y fármacos antihipertensivos: no para todo el mundo

- En un ensayo clínico controlado con placebo de gran tamaño, unos 13.000 pacientes con riesgo de padecer un primer evento cardiovascular recibieron seguimiento durante unos seis años. El tratamiento con rosuvastatina a bajas dosis y la combinación candesartán + hidroclorotiazida no redujo la mortalidad total o la mortalidad cardiovascular.

Aparte de los cambios dietéticos o del estilo de vida, algunos tratamientos han demostrado su eficacia en ciertos grupos de pacientes a la hora de reducir el riesgo de un primer evento cardiovascular, es decir, para la prevención primaria [1,2]. Entre estos fármacos se incluyen fármacos antihipertensivos empleados en pacientes hipertensos.

El ensayo HOPE, un ensayo de gran tamaño, aleatorizado y con doble ciego, ha evaluado dos tratamientos en comparación con un placebo para la prevención de un primer evento cardiovascular [3,4,5].

Este ensayo incluyó 12.705 pacientes: varones mayores de 55 años y mujeres mayores de 65 años que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular, y mujeres mayores de 60 años que presentaban al menos dos factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes se incluyeron en el estudio independientemente del valor de su presión arterial y de su nivel de colesterol LDL. Los principales factores de riesgo fueron tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, y factores más controvertidos como nivel bajo de colesterol HDL y obesidad central (a) [3,4,5]. De media, los participantes tenían 66 años, un índice de masa corporal de 27 kg/m², una presión arterial de 138/82 mmHg, y un nivel de colesterol LDL sérico de 1,28 g/l (3,3 mmol/l). En el momento de la inscripción, el 38% de los sujetos era hipertenso [5].

Tras la aleatorización, los pacientes fueron asignados a uno de los cuatro grupos: rosuvastatina (10 mg/día) más una combinación de dosis fija de candesartán (16 mg/día) + hidroclorotiazida (12,5 mg/día), rosuvastatina más placebo, candesartán + hidroclorotiazida más placebo, o un doble placebo. El protocolo del ensayo no requirió un valor objetivo para la presión arterial o los niveles de colesterol.

Después de un seguimiento medio de 5,6 años, la mortalidad total (5%) fue similar en los cuatro grupos, así como la mortalidad cardiovascular (2,5%) [5].

En comparación con el placebo, rosuvastatina redujo la

incidencia de un criterio de valoración compuesto por infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y fallecimiento por causas cardiovasculares (3,7% vs. 4,8%, p = 0,002). No hubo diferencias entre la combinación candesartán + hidroclorotiazida y el placebo en la incidencia de este resultado [3,4,5].

En comparación con el grupo placebo, se produjo un aumento de los trastornos musculares en el grupo de rosuvastatina (5,8% vs. 4,7%, p = 0,005); así como hipotensión sintomática, mareos y cefalea leve, que llevaron a la retirada del tratamiento en el grupo candesartán + hidroclorotiazida (3,4% vs. 2%, p < 0,001) [3,4].

En la práctica. La adición de candesartán + hidroclorotiazida, sin tener en cuenta el nivel de presión arterial, no fue efectiva en la prevención primaria cardiovascular para pacientes con varios factores de riesgo cardiovascular. En este ensayo, la adición de rosuvastatina, independientemente del nivel de colesterol LDL, previno un evento vascular por cada 91 pacientes tratados durante unos 6 años, sin una reducción de la mortalidad cardiovascular o de la mortalidad total. Estos hallazgos no justifican la exposición rutinaria a los efectos adversos de estos fármacos de todos los pacientes con riesgo cardiovascular por el hábito tabáquico o antecedentes familiares.

a- Para la inclusión, los pacientes debían presentar al menos uno o dos de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: índice cintura-cadera mayor o igual a 0,85 en mujeres y 0,90 en hombres; nivel bajo de colesterol HDL (inferior a 0,5 g/l (1,3 mmol/l) en mujeres y 0,39 g/l (1,0 mmol/l) en hombres); hábito tabáquico en los 5 años previos; nivel anormal de glucosa en sangre o diabetes controlada solo con dieta; antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura; microalbuminuria o insuficiencia renal moderada sin hipertensión, con un índice de filtrado glomerular entre 45 ml/min y 60 ml/min (ref. 5).

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff "Treating essential hypertension. The first choice is usually a thiazide diuretic" *Prescrire Int* 2014; 23 (152): 215220.
2. Prescrire Rédaction "Diabète de type 2: une statine pour certains patients. Tenir compte des autres indicateurs de risque cardiovasculaire, et préférer la simvastatine" *Rev Prescrire* 2005; 25 (263): 520-525.
3. Lonn EM et al. "Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease" *N Engl J Med* 2016; 374 (21): 20092020.
4. Yusuf S et al. "Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease" *N Engl J Med* 2016; 374 (21): 20212031.
5. Yusuf S et al. "Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease" *N Engl J Med* 2016; 374 (21): 20322043 + apéndice suplementario.

Ácidos grasos omega 3 para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares

Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al

Cochrane Systematic Review, 18 July 2018 s

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003177.pub3/full>

Antecedentes. Los investigadores han indicado que los ácidos grasos no saturados omega 3 obtenidos de pescados grasos (omega 3 de cadena larga [LCn3], que incluye el ácido eicosapentanoico [EPA] y el ácido docosahexaenoico [DHA]), así como los derivados de plantas (ácido alfa-linolénico [ALA]) tienen efectos beneficiosos sobre la salud cardiovascular. Las guías recomiendan aumentar el consumo de alimentos ricos en omega 3 y en ocasiones la administración de suplementos, pero los ensayos recientes no han confirmado estas afirmaciones.

Objetivos. Evaluar los efectos de aumentar la ingesta de omega 3 de origen vegetal y de pescado en la mortalidad por todas las causas, los eventos cardiovasculares (EC), la adiposidad y los lípidos.

Métodos de búsqueda. Se realizaron búsquedas en CENTRAL, MEDLINE y Embase hasta abril de 2017 y también en ClinicalTrials.gov y en el World Health Organization International Clinical Trials Registry hasta septiembre de 2016, sin restricciones de idioma. También se realizaron búsquedas manuales de referencias de revisiones sistemáticas y bibliografías, y se contactó con los autores.

Criterios de selección. Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios (ECA) que duraron al menos 12 meses y que compararon la administración o la recomendación de aumentar la ingesta de LCn3 o ALA versus la ingesta habitual o inferior.

Obtención y análisis de los datos. Dos autores de la revisión, de forma independiente, evaluaron los estudios para la inclusión, extrajeron los datos y evaluaron la validez. Se realizó un metanálisis separado de efectos aleatorios de las intervenciones con ALA y LCn3, y se evaluó la relación dosis-respuesta mediante una metarregresión.

Resultados principales. En esta actualización de la revisión se incluyeron 79 ECA (112 059 participantes) y se encontró que en 25 el riesgo de sesgo resumido fue bajo. Los ensayos tuvieron de 12 a 72 meses de duración e incluyeron adultos con riesgo cardiovascular variable, sobre todo de países de ingresos altos. La mayoría de los estudios evaluaron la administración de suplementos de LCn3 en cápsulas, pero algunos utilizaron alimentos enriquecidos o ricos en LCn3 o ALA, o asesoramiento dietético en comparación con placebo o la dieta habitual.

El metanálisis y los análisis de sensibilidad indicaron poco o ningún efecto del aumento de LCn3 en la mortalidad por todas las causas (CR 0,98; IC del 95%: 0,90 a 1,03; 92 653 participantes; 8189 muertes en 39 ensayos, evidencia de alta calidad), mortalidad cardiovascular (CR 0,95; IC del 95%: 0,87 a 1,03; 67 772 participantes; 4544 muertes por EC en 25 ECA), eventos cardiovasculares (CR 0,99; IC del 95%: 0,94 a 1,04; 90 378 participantes; 14 737 participantes presentaron eventos en 38 ensayos, evidencia de alta calidad), mortalidad por cardiopatía coronaria (CC) (CR 0,93; IC del 95%: 0,79 a 1,09; 73 491 participantes; 1596 muertes por CC en 21 ECA), accidente cerebrovascular (CR 1,06; IC del 95%: 0,96 a 1,16; 89 358

participantes; 1822 accidentes cerebrovasculares en 28 ensayos) o arritmia (CR 0,97; IC del 95%: 0,90 a 1,05; 53 796 participantes; 3788 participantes presentaron arritmia en 28 ECA). Se indicó que LCn3 redujo los eventos de CC (CR 0,93; IC del 95%: 0,88 a 0,97; 84 301 participantes; 5469 participantes presentaron eventos de CC en 28 ECA); sin embargo, este resultado no se mantuvo en los análisis de sensibilidad; probablemente LCn3 logra poca o ninguna diferencia en el riesgo de eventos de CC. Toda la evidencia fue de calidad moderada según GRADE, excepto la que se ha señalado.

El aumento en la ingesta del ALA probablemente da lugar a poca o ninguna diferencia en la mortalidad por todas las causas (CR 1,01; IC del 95%: 0,84 a 1,20; 19 327 participantes; 459 muertes, cinco ECA), mortalidad cardiovascular (CR 0,96; IC del 95%: 0,74 a 1,25; 18 619 participantes; 219 muertes cardiovasculares, cuatro ECA) y puede lograr poca o ninguna diferencia en los eventos de CC (CR 1,00; IC del 95%: 0,80 a 1,22; 19 061 participantes, 397 eventos de CC, cuatro ECA, evidencia de baja calidad). Sin embargo, el aumento del ALA puede reducir ligeramente el riesgo de eventos cardiovasculares (del 4,8% al 4,7%, CR 0,95; IC del 95%: 0,83 a 1,07; 19.327 participantes; 884 eventos por EC, cinco ECA, evidencia de baja calidad) y probablemente reduzca el riesgo de mortalidad por CC (1,1% a 1,0%, CR 0,95; IC del 95%: 0,72 a 1,26; 18 353 participantes; 193 muertes por CC, tres ECA) y de arritmia (3,3% a 2,6%, CR 0,79; IC del 95%: 0,57 a 1,10; 4837 participantes; 141 eventos, un ECA). Los efectos sobre el accidente cerebrovascular no están claros.

El análisis de sensibilidad de solamente los ensayos con riesgo de sesgo resumido bajo, desplazó el tamaño del efecto hacia el efecto nulo (CR 1,0) en todos los resultados primarios del LCn3 excepto las arritmias, pero en la mayoría de los resultados del ALA, el tamaño del efecto se desplazó hacia la indicación de protección. Los gráficos en embudo del LCn3 indican que su agregado en los estudios/resultados faltantes desplazaría los tamaños del efecto hacia el efecto nulo en la mayoría de los resultados primarios. No hubo efectos de las dosis ni de la duración en los subgrupos ni en la metarregresión.

No hubo evidencia de que el aumento de LCn3 o ALA modificara los eventos adversos graves, la adiposidad ni los lípidos, aunque el LCn3 redujo ligeramente los triglicéridos y aumentó el HDL. El ALA probablemente reduce el HDL (evidencia de alta o moderada calidad).

Conclusiones de los autores. Esta es la evaluación sistemática más extensa de los efectos de las grasas omega 3 sobre la salud cardiovascular hasta la fecha. Evidencia de calidad moderada y alta indica que el aumento del consumo de EPA y DHA tiene poco o ningún efecto sobre la mortalidad o la salud cardiovascular (evidencia obtenida principalmente de ensayos que administraron suplementos). Las indicaciones anteriores de los efectos beneficiosos de los suplementos de EPA y DHA parecen haberse obtenido de ensayos con riesgo de sesgo más alto. Evidencia de baja calidad indica que el ALA puede reducir

ligeramente el riesgo de eventos de EC, la mortalidad por CC y la arritmia.

Melanoma Avanzado

Revue Prescrire 2017;37 (408)772-3

Traducido por Salud y Fármacos

Riesgos de combinar dos inmunostimulantes

- A mediados de 2017, no se ha demostrado que la combinación de nivolumab más ipilimumab prolongue la vida de los pacientes con melanoma en estadio avanzado, mientras que los expone con mayor frecuencia a un riesgo de efectos adversos graves.

En pacientes con melanoma metastásico o inoperable sin mutación V600 en el gen BRAF y que no han recibido tratamiento oncológico, el tratamiento de primera elección es nivolumab [1,2], un anticuerpo inmunostimulante que bloquea el receptor de PD-1 (receptor de muerte celular programada tipo 1). Ipilimumab, otro anticuerpo que también actúa como inmunostimulante pero a través de un mecanismo farmacológico diferente, se aprobó para el tratamiento del melanoma con un balance riesgo-beneficio incierto [1,3].

En esta situación, ¿cuál es el balance riesgo-beneficio de la combinación de nivolumab con ipilimumab, según se ha aprobado explícitamente en la Ficha Técnica Europea de Opdivo® (nivolumab)?

Esta aprobación se basa en los datos de un único ensayo aleatorizado y doble ciego en 945 pacientes. Sus resultados mostraron una prolongación del tiempo hasta la progresión radiológica del cáncer, o el fallecimiento, con esta combinación de fármacos en comparación con estos fármacos en monoterapia [2,4]. El ensayo se encontraba aún en marcha a mediados de 2017. Los resultados de supervivencia general no se incluyen en la evaluación publicada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) [4]. Según los resultados provisionales presentados en una conferencia de abril de 2017 y en una publicación más detallada de septiembre de 2017, la proporción de pacientes vivos a los 2 años fue de un 64% con la terapia combinada frente a un 59% con nivolumab en monoterapia; y a los 3 años fue de un 58% con la terapia combinada frente a un 52% con nivolumab en monoterapia (frente a un 34% con ipilimumab en monoterapia) [5,6]. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad general entre los grupos de terapia combinada y nivolumab en monoterapia [6].

Durante el ensayo clínico, fueron más frecuentes los efectos adversos con la combinación nivolumab más ipilimumab (notificados en el 96% de los pacientes frente a un 86% en el grupo de nivolumab en monoterapia), incluyendo aquellos considerados graves (un 59% frente a un 21%, respectivamente) o que condujeran al cese del tratamiento (un 39% frente a un 12%) [6].

La combinación de nivolumab más ipilimumab expuso a los pacientes a un mayor número de reacciones inmunes, las cuales son efectos adversos conocidos de estos inmunostimulantes, a destacar: colitis y diarrea; trastornos tiroideos e hipofisarios; y toxicidad cutánea, hepática, pulmonar y renal.

En la práctica

Los resultados de este ensayo no muestran que la asociación de ipilimumab más nivolumab prolongue la supervivencia general hasta un punto estadísticamente significativo en pacientes con melanoma metastásico o inoperable. Sí mostró en cambio claras indicaciones de un aumento en el número de efectos adversos. Aún falta por determinar la relación riesgo-beneficio de esta combinación; fuera de contextos de investigación clínica, es mejor evitar la exposición de esta combinación a los pacientes.

Búsqueda bibliográfica de Prescrire hasta el 27 de julio de 2017

1. Prescrire Editorial Staff "Pembrolizumab and metastatic or inoperable melanoma. A nivolumab me-too" *Prescrire Int* 2017; 26 (182): 118-119.
2. Prescrire Editorial Staff "Nivolumab. BRAF V600 mutation-negative metastatic or inoperable melanoma: survival advantage" *Prescrire Int* 2016; 25 (177): 289-292.
3. Prescrire Editorial Staff "Ipilimumab and inoperable or metastatic melanoma. More evaluation needed, in both first- and second-line use" *Prescrire Int* 2015; 24 (159): 95.
4. EMA - CHMP "Public assessment report for Opdivo. EMEA/H/C/003985/II/0003" 1 de abril de 2016: 104 páginas.
5. Larkin J et al. "CT075 - Overall survival (OS) results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate 067)" abstractonline.com acceso 31 de mayo de 2017: 2 páginas.
6. Wolchok JD et al. "Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma" *N Eng J Med* 2017; online 11 de septiembre de 2017: 12 páginas + apéndice suplementario: 22 páginas.

Ataluren (Translarna) y la distrofia muscular de Duchenne

Revue Prescrire 2017; 37(408):726-730

Traducido por Salud y Fármacos

Sin pruebas de eficacia y riesgos apenas documentados

Resumen

- La distrofia muscular de Duchenne es un trastorno genético grave que afecta casi exclusivamente a varones. Está causado por una mutación del gen que codifica la distrofina, una

proteína importante para la estructura y contracción muscular. Clínicamente, el trastorno comienza entre los 2 y 3 años como debilidad muscular, y progresa con dificultades en la marcha. Generalmente los pacientes afectados pierden la capacidad de caminar alrededor de los 13 años. También desarrollan cardiomiopatías e insuficiencia respiratoria, y tienen una

esperanza de vida de 30 años.

- La terapia para la distrofia muscular de Duchenne se basa principalmente en la prevención y el tratamiento de las complicaciones, principalmente mediante fisioterapia, órtesis y soporte respiratorio. Entre los fármacos propuestos, los corticoides probablemente retrasan la pérdida de ambulación, pero sus efectos adversos limitan su uso prolongado.
- Ataluren, un agente inductor de la lectura ribosómica, tiene permiso de comercialización para tratar la distrofia muscular de Duchenne debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios de 5 o más años de edad. La evaluación clínica se basó en dos ensayos aleatorizados y controlados con placebo, con un total de 402 niños de 5 o más años. Los criterios de valoración de los ensayos no incluyeron la frecuencia de las complicaciones más importantes. Después de 48 semanas de tratamiento, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre ataluren y placebo en la distancia media caminada en 6 minutos (el criterio de valoración principal).
- Ataluren puede provocar hipertensión e hiperlipemia, con consecuencias desconocidas a largo plazo. Los otros efectos adversos de ataluren son principalmente de naturaleza gastrointestinal. Ataluren puede aumentar la incidencia de caídas y fracturas, riesgos a los que los pacientes ya se ven expuestos como resultado de la enfermedad.
- Ataluren parece aumentar la toxicidad renal de ciertos antibióticos. Inhibe la actividad de varios transportadores aniónicos orgánicos (OAT1, OAT3 y OATP1B3), por lo que la interacción con sustratos de estos transportadores es probable.

Calificación: No Aceptable. En dos ensayos clínicos con aproximadamente 400 pacientes, ataluren no fue significativamente más efectivo que el placebo en reducir la discapacidad. Puede provocar hipertensión e hiperlipemia, con consecuencias desconocidas a largo plazo, efectos adversos gastrointestinales, y posiblemente caídas y fracturas. La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad mortal, gravemente discapacitante que afecta profundamente a las vidas de los pacientes y sus cuidadores. Pero incluso en esta situación tan grave, no hay justificación para proponer un fármaco sin eficacia probada más allá de un efecto placebo, y con un perfil de efectos adversos apenas documentado. A mediados de 2017, el balance riesgo-beneficio de ataluren resulta desfavorable: solo debería emplearse en el marco de ensayos clínicos.

TRANSLARNA^o - ataluren granulado para suspensión oral

- 125 mg, 250 mg o 1.000 mg de ataluren por sobre

- Agente inductor de la lectura ribosómica
- Indicación: “Distrofia muscular de Duchenne debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 5 o más años de edad”. [procedimiento centralizado de la UE – fármaco huérfano]

Comparar antes de decidir

Distrofia muscular de Duchenne, en resumen

La distrofia muscular de Duchenne es un trastorno genético grave ligado al cromosoma X. Se produce casi exclusivamente en varones. La incidencia en Europa es de aproximadamente 1 caso por cada 3.000 – 5.000 varones nacidos, con unos 100 casos nuevos al año en Francia [1-4].

La distrofia muscular de Duchenne se debe a una mutación del gen que codifica la distrofina, una proteína con un papel importante en la estructura y contracción muscular. El tipo de mutación (delección, inserción, etc.) varía entre los pacientes. Aproximadamente el 10% de los pacientes presentan una mutación sin sentido. Estas mutaciones llevan a la producción de una proteína truncada no funcional [1-5].

Normalmente los primeros signos de la distrofia muscular de Duchenne aparecen poco después de que el niño aprenda a caminar, entre los 2 y 3 años. En esta fase, el síntoma principal es debilidad muscular. Los niños afectados pierden la capacidad de caminar de forma gradual. Las caídas y fracturas son comunes. La pérdida de ambulación se produce generalmente a los 13 años. La pérdida de función muscular también afecta al tronco, los músculos de cuello y los brazos. La afectación del músculo cardíaco y la insuficiencia respiratoria produce el fallecimiento del sujeto, normalmente a los 30 años [2,4,5].

Tratamiento estándar y sus limitaciones. A finales de 2017 la distrofia muscular de Duchenne, no tiene cura. Las medidas propuestas se dirigen a la prevención y el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad. Entre ellas se incluyen el seguimiento estrecho, la fisioterapia (incluyendo fisioterapia respiratoria), las órtesis, el soporte respiratorio, y el apoyo psicológico y social [6,7].

La evidencia de grado bajo sugiere que los corticoides ralentizan temporalmente la pérdida de fuerza muscular y retrasan la pérdida de ambulación. No han demostrado que prolonguen la supervivencia. Su uso prolongado se ve limitado por sus efectos adversos: trastornos conductuales, aumento de peso, cataratas, efectos adversos esqueléticos, hipertensión, crecimiento limitado, etc. [4,6].

¿Qué hay nuevo?

Un fármaco autorizado únicamente para pacientes con una mutación sin sentido y con capacidad de ambulación Ataluren (Translarna^o, PTC Therapeutics International) se ha autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne, debida a una mutación sin sentido del gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios de 5 o más años de edad [1]. Al interferir en la síntesis de proteínas mediante un mecanismo referido como “lectura ribosómica”, se piensa que ataluren permite la síntesis de una proteína funcional a pesar de la presencia de una mutación sin sentido en el gen. Sin embargo, la estructura de la proteína sintetizada de esta forma podría ser ligeramente diferente a la de la distrofina normal, por lo que podría alterarse su estabilidad y funcionalidad [1,8].

¿Ataluren retrasa la progresión de la discapacidad física en pacientes con distrofia muscular de Duchenne debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina en pacientes ambulatorios a partir de 5 o más años de edad? ¿Previene otras complicaciones? ¿Prolonga la supervivencia? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

¿Es efectivo?

Sin pruebas de eficacia. La evaluación clínica de ataluren se basa en dos ensayos controlados con placebo, aleatorizados y doble ciego (estudios 007 y 020). Los criterios de valoración de

los ensayos no incluyeron la frecuencia de complicaciones graves de la distrofia muscular de Duchenne, como la pérdida de ambulación o las complicaciones cardiovasculares o respiratorias [1,3-5,9-16].

En comparación con el placebo, sin diferencias en la distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos en 2 ensayos clínicos. El estudio 007 comparó ataluren 40 mg/kg versus ataluren 80 mg/kg versus un placebo, administrado diariamente, durante 48 semanas a 174 chicos con una edad media de 8,5 años. En el momento de la inscripción, todos los niños podían caminar al menos 75 metros en 6 minutos. De media, caminaron 356 metros en 6 minutos (a). El 71% de los niños tomaban un corticoide [1,3,5].

Después de 48 semanas de tratamiento, la distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos (el criterio de valoración principal) descendió de media 13 m en el grupo de ataluren 40 mg/kg, 42 m en el grupo de ataluren 80 mg/kg, y 43 m en el grupo placebo [1,4]. Las diferencias no son estadísticamente significativas. Según la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y el Comité Farmacoeconómico francés, la elección de este criterio de valoración es cuestionable dado que estos valores varían ampliamente entre los niños, y también de visita a visita de un mismo niño [1,16].

El otro ensayo incluyó 228 chicos con edades comprendidas entre los 7 y 16 años y que podían caminar al menos 150 metros en 6 minutos. En el momento de la inscripción, la distancia media caminada en la prueba de marcha de 6 minutos era de 363 metros [1,11,13].

Los niños se aleatorizaron al tratamiento con ataluren 40 mg/kg/día o un placebo. Todos los niños tomaban un corticoide [13,14]. Después de 48 semanas de tratamiento, no se produjeron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el cambio medio de la distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos (el criterio de valoración principal): un descenso de 42 m en el grupo de ataluren, en comparación con un descenso de 58 m en el grupo placebo ($p = 0,21$) [14,16].

El nivel de evidencia proporcionado por los análisis post-hoc es demasiado bajo. La compañía realizó análisis post-hoc adicionales: en el estudio 007, estos análisis supusieron la modificación de los tests estadísticos, por ejemplo, o la modificación de los valores de distancia caminada al inicio para ciertos pacientes, que fueron considerados inválidos; y en el estudio 020, se realizaron análisis de subgrupos. Algunos de estos análisis mostraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de ataluren [1,3,5,10,11,14,16].

El diseño y ejecución de un análisis una vez se conocen los resultados preliminares introducen sesgos significativos. Los resultados de dichos análisis constituyen una evidencia de nivel bajo. Son útiles principalmente para la formulación de nuevas hipótesis, que se testan posteriormente en ensayos clínicos con diseño apropiado.

La EMA solicitó a la compañía que proporcionara los resultados de un nuevo ensayo de 18 meses de duración en 2021. Uno de los objetivos de este ensayo es evaluar ataluren en subgrupos predefinidos de pacientes. Mientras tanto, a pesar de los atajos en la evaluación, la EMA recomendó una autorización

“condicional” de su comercialización [10].

¿Cuáles son los efectos adversos?

Efectos adversos gastrointestinales, hiperlipemia,

hipertensión. En estudios con ratones, ataluren mostró toxicidad renal. Esto no se halló en otras especies, como el perro o la rata. En ratas, parece aumentar el riesgo de desarrollar un lipoma raro pero grave de grasa parda. En humanos, los niños tienen una proporción mayor de grasa parda que los adultos [1].

El análisis de efectos adversos en el informe público de la EMA sobre ataluren se basó principalmente en el estudio 007 [1]. También tuvo en cuenta los datos publicados sobre el estudio 020 [3,13,15,16].

En los ensayos clínicos, los investigadores no atribuyeron ningún fallecimiento a ataluren [10]. La mayoría de los eventos adversos notificados se consideraron como no graves [1,13].

Efectos adversos gastrointestinales. En ambos ensayos, los eventos adversos gastrointestinales se notificaron con más frecuencia en el grupo de ataluren 40 mg/kg que en el grupo placebo: vómitos (56% vs. 39%), dolor abdominal (12% vs. 7%), pérdida del apetito (9% vs. 3%) y pérdida de peso (9% vs. 2%) en el estudio 007; y vómitos (23% vs. 18%) y diarrea (17% vs. 9%) en el estudio 020 [1,13].

Hipertensión e hiperlipemia. En el estudio 007, la presión arterial sistólica experimentó un aumento medio de 6,6 mmHg en el grupo de ataluren 40 mg/kg frente a 2,2 mmHg en el grupo placebo [1]. Algunos niños en el grupo de ataluren presentaron hipertensión que requirió tratamiento antihipertensivo [10].

En los dos ensayos aleatorizados, la elevación del nivel de colesterol sérico por encima del nivel normal se notificó en el 15% de los niños tratados con ataluren en comparación con el 6% en el grupo placebo. La elevación del nivel de triglicéridos séricos por encima del nivel normal se notificó en el 21% de los pacientes en el grupo de ataluren frente al 13% de los pacientes en el grupo placebo [15].

No se notificaron aumentos en la incidencia de eventos cardiovasculares entre los pacientes tratados con ataluren en los ensayos, pero se desconocen las consecuencias a largo plazo del aumento de la presión arterial y del colesterol sérico que se asocia al consumo de este fármaco.

No se notificaron casos de lipoma grave en los ensayos, sin embargo no se ha descartado este riesgo [1,10].

¿Caídas y fracturas? En el estudio 007, las caídas se notificaron con más frecuencia en pacientes tratados con ataluren 40 mg/kg: en el 19% de los pacientes frente al 12% en el grupo placebo. Esta diferencia no se notificó entre el grupo de ataluren 80 mg/kg y el grupo placebo, ni entre los grupos de ataluren y placebo en el estudio 020 [1,13]. También se notificaron fracturas en los pacientes tratados con ataluren [10]. El rol del fármaco resulta incierto ya que los niños con distrofia muscular de Duchenne ya tienen un mayor riesgo de caídas y fracturas, pero estos efectos adversos potenciales necesitarán monitorizarse.

¿Interacciones farmacológicas?

Potencia la nefrotoxicidad de ciertos antibióticos. Ataluren también se ha evaluado en ensayos clínicos con pacientes con fibrosis quística, otro trastorno de tipo genético que en ocasiones está causado por una mutación sin sentido. En uno de estos ensayos, en el que ataluren se comparó con un placebo, solo se notificaron eventos adversos renales graves en el grupo de ataluren. Estos pacientes también recibían tratamiento con un antibiótico nefrotóxico (aminoglucósido o vancomicina), y la elevación del nivel de creatinina sérica se revirtió tras la retirada del antibiótico [1,10]. Estos datos contraindican el tratamiento concomitante de ataluren junto a un aminoglucósido [15].

In vitro, ataluren inhibe varios transportadores de aniones orgánicos (OAT1, OAT3 y OATP1B3). Las interacciones con sustratos de estos transportadores, como oseltamivir, aciclovir, ciprofloxacino, captopril, valsartán, y las estatinas, son probables [1,15].

Ataluren es un sustrato de la enzima UGT1A9, implicada en procesos de glucuronidación. Las interacciones con inductores de esta enzima, como rifampicina, son probables [1,15].

Otras evaluaciones

Los siguientes extractos proceden de conclusiones alcanzadas por organismos de evaluación de tecnologías sanitarias, como el Comité Farmacoeconómico francés, y las agencias reguladoras de fármacos que han examinado los datos de evaluación clínica sobre ataluren en la distrofia muscular de Duchenne debida a una mutación sin sentido.

Comité Farmacoeconómico (Francia). Ataluren “no proporciona ningún avance terapéutico en la terapia clínica de la distrofia muscular de Duchenne debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina” [16].

Miembros del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA que votaron en contra de la autorización de comercialización. Ocho de los 35 miembros con derecho a voto del CHMP votaron en contra de la autorización de comercialización de ataluren por considerar que: “El estudio 007 no logró (...) demostrar evidencia de la eficacia terapéutica de Translarna ni en el criterio de valoración principal ni en los indicadores secundarios de eficacia (...). El estudio 020 mostró desde una perspectiva clínica una diferencia cuestionable y estadísticamente no significativa en el cambio de la distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos al inicio y a las 48 semanas (...). Se reconoce que existe una necesidad médica no cumplida en pacientes con distrofia muscular de Duchenne y que no se identificaron problemas de seguridad importantes con Translarna [ataluren]. Sin embargo, en base a la falta de resultados sólidos principales y secundarios de eficacia, [y] la incertidumbre sobre la población diana a tratar (...), los datos disponibles no pueden considerarse, no obstante, lo suficientemente sólidos para apoyar un balance riesgo-beneficio positivo” [10].

Info från Läkemedelsverket (Suecia). “La evidencia clínica de ataluren es limitada, tanto de eficacia como de seguridad. Un estudio controlado con placebo con un número mayor de pacientes está en proceso” [17].

En la práctica: No usar fuera del marco de ensayos clínicos

Para varones con distrofia muscular de Duchenne debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, dos ensayos controlados con placebo, aleatorizados y doble ciego de ataluren no aportaron pruebas de eficacia. Este fármaco expone a los pacientes a los riesgos de hipertensión e hiperlipemia, con consecuencias desconocidas, efectos adversos gastrointestinales, y posiblemente caídas y fracturas.

La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad mortal, gravemente discapacitante que afecta profundamente a las vidas de los pacientes y sus cuidadores. Pero incluso en esta situación tan grave, no hay justificación para proponer un fármaco sin eficacia probada más allá de un efecto placebo, y con un perfil de efectos adversos apenas documentado. A mediados de 2017, el balance riesgo-beneficio de ataluren resulta desfavorable: solo debería emplearse en el marco de ensayos clínicos.

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

a – Generalmente un adulto sano camina entre 500 m y 580 m en la prueba de marcha de 6 minutos. En niños y adolescentes, la distancia aumenta con la edad y la altura (ref. 18).

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en el seguimiento prospectivo continuo de las listas de contenidos de las revistas internacionales más importantes y de boletines miembros de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos (ISDB), en la biblioteca Prescrire. También consultamos de forma sistemática el manual de farmacología clínica *Martindale The Complete Drug Reference*, y las páginas web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de la Agencia del Medicamento de Estados Unidos (FDA) hasta el 4 de agosto de 2017.

Además, accedimos a las siguientes bases de datos: BML, Embase (1980 - semana 29 de 2017), Medline (1950 – 1ª semana de julio de 2017), Medline previo a la edición impresa, AdisInsight Safety Reports (1983 - Julio 2017) y la Biblioteca Cochrane (CDSR: 2017, número 7; CENTRAL: 2017, número 6; DARE: 2015, número 2; HTA, NHSEED: 2016, número 4); las siguientes páginas web: CADTH (Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnología Sanitaria), CVZ (Instituto Sanitario Nacional Holandés), HAS (Autoridad Nacional Sanitaria de Francia), INAMI (*Instituto Nacional Belga del Seguro de Enfermedad e Invalidez*), IQWiG (*Instituto Alemán para la Calidad y la Eficacia en la Atención Médica*), KCE (Centro de Conocimientos en Salud de Bélgica), NICE (Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido), el *Consorcio Escocés de Medicamentos*, y SIGN (*Red Intercolegial Escocesa de Guías de Práctica Clínica*); y los siguientes registros de ensayos clínicos: ClinicalTrials.gov, ANSM directory, y ICTRP, hasta el 17 de julio de 2017.

En respuesta a nuestra solicitud de información, PTC Therapeutics International nos proporcionó datos publicados y no publicados, documentos administrativos y envases, pero no nos entregó datos detallados sobre los ensayos de fase III.

Esta revisión bibliográfica se preparó siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la selección de documentos y su análisis, la revisión externa, y múltiples controles de calidad.

1. EMA “Public assessment report for Translarna. EMEA/H/C/002720” 22 de mayo de 2014: 101 páginas.
2. Darras BT et al. “Clinical features and diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy” UpToDate. www.uptodate.com acceso 2 de mayo de 2017: 19 páginas.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Translarna” 21 de enero de 2015: 25 páginas.
4. PTC Therapeutics “Ataluren (Translarna) for treatment of nonsense

- mutation Duchenne muscular dystrophy (in ambulatory patients aged 5 years and older). Submission from PTC Therapeutics Limited (appraisal 428)” 26 de junio de 2015: 252 páginas.
5. PTC Therapeutics “Demande d’inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l’usage des collectivités et divers services publics-Dossier technique” Septiembre de 2014: 75 páginas.
 6. Darras BT et al. “Treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy” *UpToDate*. www.uptodate.com acceso 2 de mayo de 2017: 23 páginas.
 7. Auguste P et al. “Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with nonsense mutation in the dystrophin gene. A highly specialised technology” *Warwick Evidence*. agosto 2015: 173 páginas + anexo: 16 páginas
 8. Floquet C et al. “Thérapie spécifique d’allèle. Suppression de mutations non-sens par des inducteurs de “translecture”” *Med Sciences* 2012; 28: 193-199.
 9. Bushby K et al. “Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy” *Muscle Nerve* 2014; 50 (4): 477-487 + apéndices: 25 páginas.
 10. EMA “Public assessment report for Translarna. EMEA/H/C/002720/R/0022” 23 de noviembre de 2016: 21 páginas.
 11. NICE “Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene. Highly specialised technologies guidance” 20 de julio de 2016: 46 páginas.
 12. “Phase 3 study of ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD). NCT01826487. Full text view” 30 de mayo de 2017. clinicaltrials.gov acceso 25 de julio de 2017: 5 páginas.
 13. Campbell C and al. “Safety and tolerability of ataluren in a phase 3 study of patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy” 5º Congreso Internacional de Miología, 14-18 de marzo de 2016, Lyon, Francia: 1 página.
 14. McDonald CM et al. “Ataluren: an overview of clinical trial results in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy” 5º Congreso Internacional de Miología, 14-18 de marzo de 2016, Lyon, Francia: 1 página.
 15. European Commission “SPC-Translarna” 16 de junio de 2017: 18 páginas.
 16. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Translarna” 5 de julio de 2017: 19 páginas.
 17. Läkemedelsverket - Medical Products Agency “Läkemedelsmonografi -Translarna” 19 de octubre de 2015. www.lakemedelsverket.se acceso 17 de julio de 2017: 4 páginas.
 18. Prescrire Rédaction “élosulfase alfa (Vimizim®). Mucopolysaccharidose de type IV A: trop d’inconnues” *Rev Prescrire* 2015; 35 (386): 898-899.

Bevacizumab (AVASTIN®) para el tratamiento de primera línea de ciertos tipos de cáncer pulmonar

Revue Prescrire 2017; 37(402):254

Traducido por Salud y Fármacos

No prolonga la supervivencia, pero expone a más efectos adversos

Calificación: Inaceptable

No se ha demostrado que la asociación de bevacizumab con erlotinib prolongue la supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar con mutaciones activadoras del EGFR. Esta combinación aumenta la incidencia de efectos adversos y por tanto es mejor evitarla.

AVASTIN® - concentrado de **bevacizumab** para solución para perfusión intravenosa

100 mg o 400 mg de bevacizumab por vial (25 mg/ml en un vial de 4 ml o 16 ml)

Antineoplásico; anticuerpo monoclonal anti-VEGF

Nueva indicación: “en combinación con erlotinib (...) para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico, no escamoso, avanzado no reseccable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)”. [Procedimiento centralizado europeo]

En algunos pacientes con cáncer pulmonar no microcítico, las células tumorales albergan mutaciones “activadoras” para el gen del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR). En pacientes con enfermedad avanzada o metastásica no se ha demostrado que erlotinib, que inhibe la actividad tirosina quinasa asociada con el EGFR, prolongue la supervivencia por encima de la quimioterapia con platino [1]. Cuando la mutación EGFR es una delección en el exón 19, afatinib, que inhibe varias tirosina quinasa incluyendo aquellas asociadas con el EGFR, parece aumentar la supervivencia en aproximadamente un año en comparación con la quimioterapia con platino [2].

Bevacizumab (Avastin®, Roche), un anticuerpo monoclonal que inhibe la angiogénesis, tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable cuando se asocia con quimioterapia de primera línea [3]. En 2016, se le concedió la autorización de comercialización, en combinación con erlotinib, para el tratamiento de primera línea de pacientes con una mutación “activadora” del gen EGFR.

La evaluación clínica de bevacizumab en este marco se basa en un ensayo aleatorizado no ciego de bevacizumab + erlotinib frente a erlotinib en monoterapia en 152 pacientes con cáncer pulmonar no microcítico no escamoso con mutaciones “activadoras” del EGFR. La mayoría de los pacientes presentaba enfermedad metastásica o recidiva tras una cirugía. En aproximadamente la mitad de los pacientes, la mutación del EGFR era una delección en el exón 19: erlotinib no parece ser el mejor fármaco comparador en este marco clínico [4, 5].

Tras una mediana de seguimiento de unos 20 meses, no hubo diferencias entre los grupos en términos de mortalidad: alrededor de un 20% [4, 5]. La mediana de tiempo hasta la progresión del cáncer (según valoración radiológica) o el fallecimiento fue mayor en el grupo con la combinación bevacizumab + erlotinib que en el grupo con erlotinib en monoterapia: 16,0 meses frente a 9,7 meses (p=0,0015) [4].

Alrededor de un 40% de los pacientes en el grupo con la combinación bevacizumab + erlotinib cesó la administración de bevacizumab a causa de un efecto adverso [4, 5]. Como era de esperar, la asociación de bevacizumab aumentó la incidencia de hemorragia, hipertensión y proteinuria [3-6]. También aumentó la incidencia de algunos efectos adversos conocidos de erlotinib, concretamente trastornos ungueales y sequedad de piel [4-6].

Búsqueda bibliográfica de Prescrire hasta el 30 de enero de 2017

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

1. Prescrire Rédaction “afatinib-Giotrif[®]. Cancer bronchique non à petites cellules: encore un “tinib”, sans plus” *Rev Prescrire* 2015; 35 (376): 92-93 (versión completa, en francés, en www.prescrire.org: 6 páginas).
2. Prescrire Rédaction “Afatinib: utile dans certains cancers bronchiques non à petites cellules?” *Rev Prescrire* 2015; 35 (386): 955-956.
3. Prescrire Editorial Staff “Bevacizumab in non-small cell lung cancer. Too many adverse effects to justify its use” *Prescrire Int* 2009; 18

(99): 11.

4. EMA - CHMP “Public assessment report for Avastin. EMEA/H/C/000582/II/0086” 28 de abril de 2016: 68 páginas.
5. Seto T et al. “Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study” *Lancet Oncol* 2014; 15: 1236-1244 + suplementos: 11 páginas.
6. Prescrire Rédaction “1-3-8. Patients sous bévacizumab” + “1-4-8. Patients sous géfinitib, erlotinib ou afatinib” *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Brivaracetam (Briviact[®]) y crisis comiciales parciales

Revue Prescrire 2017; 37(404): 412-3.

Traducido por Salud y Fármacos

Una estrategia comercial con un fármaco “yo también” de levetiracetam

Calificación: Nada Nuevo

En pacientes con epilepsia, mayores de 16 años, con crisis comiciales parciales con control inadecuado con uno o más fármacos antiepilépticos, brivaracetam no ofrece ninguna ventaja sobre levetiracetam, con el que está relacionado químicamente de forma muy cercana: no ha demostrado ser más efectivo que su predecesor y los efectos adversos conocidos de ambos fármacos parecen similares.

BRIVIACT[®] - brivaracetam en forma de comprimidos, solución oral, solución para inyección/infusión (como bolo IV sin dilución o diluido para infusión IV)

- 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg de brivaracetam por comprimido
- 10 mg de brivaracetam por ml de solución oral (1 frasco de 300 ml + 1 jeringa para dispensación oral de 10 ml por caja)
- 50 mg de brivaracetam en 5 ml de solución para inyección (10 mg/ml)

■ antiepiléptico

■ Indicación: “como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de los 16 años con epilepsia”. [procedimiento centralizado de la UE]

¿Qué hay nuevo?

Brivaracetam (Briviact[®], UCB Pharma) ha sido autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de crisis comiciales parciales en pacientes epilépticos a partir de los 16 años, como terapia concomitante con otros antiepilépticos [1].

Como su denominación común internacional (DCI) indica, brivaracetam se relaciona estrechamente con levetiracetam [2]. La misma compañía comercializa ambos fármacos, lo que ha posicionado a brivaracetam como una “continuación” del levetiracetam, cuyas versiones genéricas ya están disponibles [3].

Solo ensayos controlados con placebo. Brivaracetam no se ha comparado con levetiracetam u otro antiepiléptico en pacientes epilépticos con crisis comiciales parciales.

Su evaluación clínica se basa principalmente en ensayos

aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego y tres meses de duración con un total de 1.558 pacientes, como terapia concomitante con uno o dos antiepilépticos [1,2,4-6]. Todos los pacientes habían presentado al menos 8 crisis parciales en los dos meses previos a la aleatorización [2,4].

En estos ensayos, en comparación con los grupos placebo, brivaracetam 100 mg o 200 mg al día se asoció con un aumento estadísticamente significativo (de aproximadamente el 16%) de la proporción de pacientes con una reducción del 50% de crisis comiciales en comparación al inicio. Se hallaron resultados similares con brivaracetam 50 mg al día en uno de los dos ensayos que evaluaron esta dosis, pero no en el otro [1,2].

Mediante comparaciones indirectas, que solo aportan evidencia débil, brivaracetam no parece ser más efectivo que otros antiepilépticos, incluyendo levetiracetam [5,7,8].

Efectos adversos similares a levetiracetam. Se esperaría que brivaracetam presentase efectos adversos similares a los del levetiracetam, que principalmente son trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo: somnolencia, fatiga, mareos, cefalea, depresión, ideación suicida, comportamiento anormal, y trastornos motores. Levetiracetam también puede producir anorexia, diarrea, náuseas, rash cutáneo, y alteraciones hematológicas de los tres componentes celulares de la sangre [9].

Ensayos clínicos de brivaracetam han confirmado que comparte el perfil de efectos adversos de levetiracetam, especialmente efectos neuropsiquiátricos [2].

Cuidado con ciertos inductores enzimáticos. Brivaracetam se metaboliza en parte por la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450. La administración junto a un inductor enzimático como rifampicina reduce la exposición a brivaracetam [10]. Los antiepilépticos carbamacepina y fenitoína, inductores enzimáticos, también reducen la exposición a brivaracetam, pero en un menor grado que rifampicina [2,5]. Levetiracetam no se ve afectado por inductores enzimáticos [9].

A diferencia de levetiracetam, brivaracetam es un inhibidor enzimático, principalmente de la isoenzima CYP2C19, y por tanto puede aumentar la exposición a sustratos de la CYP2C19 como diazepam [1,9].

Brivaracetam no requiere una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada, a diferencia de levetiracetam [5,9].

Datos insuficientes en mujeres embarazadas. No se detectaron efectos teratógenicos en estudios de brivaracetam con animales [1,5]. En ensayos clínicos, 39 mujeres estaban embarazadas durante el tratamiento con brivaracetam, y la mitad de ellas dieron a luz un neonato saludable. Aproximadamente el 20% de estos embarazos finalizaron en un aborto espontáneo y aproximadamente un 25% en un aborto electivo, pero las revisiones públicas de las agencias reguladoras de fármacos no especifican los motivos de la decisión de finalización del embarazo [2]. Estos datos son insuficientes para descartar un riesgo potencial en el feto. Por tanto, sería prudente evitar la prescripción de brivaracetam a mujeres que podrían estar o podrían quedarse embarazadas [2].

En la práctica. A fecha de 2017, brivaracetam parece ser principalmente un sucesor comercial de levetiracetam, sin ninguna ventaja para los pacientes. La falta de ensayos comparativos directos con levetiracetam, que podría llevarse a cabo fácilmente ya que la misma compañía comercializa ambos fármacos, muestra una vez más las diferencias entre los intereses de los pacientes y los intereses de las compañías farmacéuticas. Y más en general, la falta de ensayos comparativos directos con otros antiepilépticos no es en interés de los pacientes y los

profesionales sanitarios, dado que estos estudios les ayudarían a tomar elecciones informadas entre los distintos antiepilépticos disponibles.

Búsqueda bibliográfica y metodología

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

1. EMA “SPC-Briviact” 7 de abril de 2016: 49 páginas.
2. US FDA - CDER “Application number 205836Orig1s000. Medical review(s)” 30 de marzo de 2016: 382 páginas.
3. Young D “FDA approves Briviact: another US epilepsy win for UCB” 22 de febrero de 2016. scrip.pharmamedtechbi.com acceso 15 de junio de 2016: 3 páginas.
4. US FDA - CDER “Application number 205836Orig1s000. Statistical review(s)” 30 de marzo de 2016: 137 páginas.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Briviact. EMEA/H/C/003898/0000” 19 de noviembre de 2015: 121 páginas.
6. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Briviact” 20 de julio de 2016: 22 páginas.
7. Prescrire Editorial Staff “Perampanel. Just another anticonvulsant for partial epilepsy: no progress” *Prescrire Int* 2014; 23 (151): 179.
8. Prescrire Editorial Staff “Levetiracetam: for some patients with refractory epilepsy” *Prescrire Int* 2003; 12 (64): 53-54.
9. Prescrire Rédaction “12-1. Patients épileptiques” *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
10. US FDA “Full prescribing information-Briviact” Junio 2016: 14 páginas.

Daratumumab (darzalex^o) en monoterapia en el mieloma múltiple en recaída y refractario

Revue Prescrire 2017; 37(405):491-493

Traducido por Salud y Fármacos

Sin evidencia de eficacia

Calificación: Nada Nuevo

Los ensayos enviados para la autorización de daratumumab en monoterapia para pacientes con mieloma múltiple que ya habían recibido varias líneas de tratamiento fueron exploratorios y no comparativos. No mostraron evidencias de que daratumumab mejorara los resultados clínicos. Sus efectos adversos conocidos incluyen reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente la mitad de los pacientes, neutropenia, infecciones, y trastornos gastrointestinales. A fecha de 2017, no hay justificación para proponer daratumumab en monoterapia fuera del marco de un ensayo clínico.

DARZALEX^o - daratumumab concentrado para solución para infusión intravenosa

- 100 mg o 400 mg de daratumumab por frasco (20 mg/ml antes de la dilución)

■ antineoplásico; anticuerpo monoclonal humano contra el antígeno CD38

■ Indicación: “en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador” (a). [Procedimiento centralizado de la UE – Fármaco huérfano]

Comparar antes de decidir

El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica maligna

causada por la proliferación anormal de un clon de células plasmáticas. La recaída es común tras una primera línea de tratamiento. No existe consenso sobre el tratamiento para estos pacientes. Un inmunosupresor como talidomida o lenalidomida, o un inhibidor del proteasoma 26S como bortezomib son opciones, en combinación con dexametasona [1,2].

En pacientes que ya han recibido varias líneas de tratamiento, en ocasiones puede merecer la pena considerar una combinación de pomalidomida (un análogo de talidomida) + dexametasona. Otra opción razonable es la aplicación de cuidados sintomáticos apropiados [2,3].

¿Qué hay nuevo?

Daratumumab (Darzalex^o, Janssen Cilag) es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD38, una proteína presente en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple. La unión de daratumumab a esta proteína provoca el fallecimiento celular a través de varios mecanismos [4].

Daratumumab se ha autorizado en la Unión Europea como monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, tras varias líneas de terapia incluyendo un inmunosupresor y un inhibidor del proteasoma 26S (a)[5].

Dos ensayos no comparativos. La evaluación clínica de daratumumab en monoterapia se basó principalmente en dos ensayos no comparativos. En estos ensayos, 148 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, un 75% de los cuales

habían recibido más de tres líneas de terapia, recibieron daratumumab a una dosis de 16 mg/kg por infusión [4,6]. Estos ensayos se describieron como exploratorios. Los ensayos exploratorios son útiles para la formulación de hipótesis, que a continuación se estudian en ensayos comparativos con un número mayor de pacientes [4,7].

La supervivencia media fue de 20 meses en ambos ensayos [6]. En ausencia de un grupo comparador, se desconoce si daratumumab incrementa la supervivencia (b).

Aproximadamente el 10% de los pacientes exhibieron una fuerte respuesta a daratumumab, basado en criterios de laboratorio y radiológicos, pero no había evidencias de resultados de eficacia basados en resultados clínicos [4,6].

Efectos adversos graves en aproximadamente el 10% de los pacientes. Los informes públicos emitidos por las Agencias del Medicamento en Europa y Estados Unidos sobre daratumumab en monoterapia analizaron los efectos adversos en 237 pacientes inscritos en estos ensayos no comparativos [4,6]. No todos estos pacientes recibieron la dosis que ahora se ha autorizado.

Nuestro análisis de los efectos adversos de daratumumab también tiene en cuenta dos ensayos aleatorizados no ciegos que evaluaron este fármaco en combinación con otros fármacos: un ensayo de daratumumab junto a la combinación lenalidomida + dexametasona en 564 pacientes; y otro ensayo de daratumumab junto a la combinación bortezomib + dexametasona en 480 pacientes. Incluimos estos ensayos porque aportan información valiosa sobre los efectos adversos de daratumumab, a pesar del diferente marco clínico [8,9,10].

En los ensayos no comparativos de daratumumab en monoterapia, daratumumab a una dosis de 16 mg/kg por infusión causó un efecto adverso grave en el 9% de los pacientes [4,6]. En los dos ensayos comparativos, los eventos adversos graves fueron más frecuentes en los grupos con daratumumab: 49% de los pacientes vs. 42% en el ensayo en el que se combinó con lenalidomida, y 42% vs. 34% en el ensayo en el que se combinó con bortezomib [10].

Reacciones relacionadas con la infusión, en ocasiones graves, en la mitad de los pacientes. En todos los ensayos combinados, aproximadamente la mitad de los pacientes presentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, principalmente durante la primera infusión. Las reacciones más comunes fueron congestión nasal, tos, escalofríos, irritación de garganta, náuseas, y vómitos. Entre el 3% y 9% de los pacientes, según el ensayo, estas reacciones fueron graves e incluyeron: broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión, edema laríngeo o edema pulmonar [4,10].

Se sospechó que una reacción relacionada con la infusión de daratumumab había contribuido al fallecimiento de al menos un paciente [4].

Neutropenia e infecciones. En los ensayos comparativos, neutropenia e infecciones se notificaron con más frecuencia en pacientes tratados con daratumumab. Por ejemplo, en el ensayo en el que daratumumab se empleó con lenalidomida, la

incidencia de neutropenia fue del 59% en el grupo daratumumab frente al 43%, y la incidencia de infecciones en las vías respiratorias altas fue del 65% vs. 51% [9,10].

Trastornos gastrointestinales, hipertensión. Otros eventos adversos se notificaron con más frecuencia en pacientes tratados con daratumumab en los ensayos comparativos. En el ensayo en el que daratumumab se empleó con lenalidomida, fueron principalmente diarrea (43% vs. 25%), náuseas (24% vs. 14%), vómitos (17% vs. 5%), e hipertensión (7% vs. 2%) [10,11].

En la práctica

Dada la falta de evidencia de que daratumumab en monoterapia mejore los resultados clínicos, y por la incidencia demostrada de efectos adversos graves, no hay justificación para proponer este tratamiento fuera del marco de un ensayo clínico.

a- Daratumumab también está autorizado en combinación con lenalidomida + dexametasona o bortezomib + dexametasona para pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos una línea de terapia previa (ref. 5).

b- De acuerdo con algunos revisores, la supervivencia media era más prolongada que la notificada típicamente para pacientes con mieloma múltiple que ya habían recibido varias líneas de tratamiento. Sin embargo, el nivel de evidencia proporcionado por dichas comparaciones indirectas resulta insuficiente para demostrar que daratumumab en monoterapia prolongue la supervivencia media.

Referencias

Búsqueda bibliográfica de *Prescrire* hasta el 28 de abril de 2017

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

1. Prescrire Editorial Staff "Panobinostat. Multiple myeloma: too toxic!" *Prescrire Int* 2016; 25 (176): 257-259.
2. Prescrire Editorial Staff "Carfilzomib in multiple myeloma. No advantage over bortezomib" *Prescrire Int* 2017; 26 (182): 120.
3. Prescrire Editorial Staff "Pomalidomide. A last-line treatment option for multiple myeloma" *Prescrire Int* 2014; 23 (154): 257-259.
4. US FDA - CDER "Application number: 761036Orig1s000. Medical & statistical review(s)" 28 de octubre de 2015: 108 páginas.
5. European Commission "SPC-Darzalex" 14 de julio de 2016: 34 páginas.
6. EMA "Public assessment report for Darzalex. EMEA/H/C/004077/0000" 1 de abril de 2016: 119 páginas.
7. Prescrire Rédaction "Les différentes phases du développement clinique d'un médicament, en bref" *Rev Prescrire* 2015; 35 (377): 180.
8. Palumbo A et al. "Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma" *N Engl J Med* 2016; 375 (8): 754-766 + apéndices: 31 páginas.
9. Dimopoulos MA et al. "Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma" *N Engl J Med* 2016; 375 (14): 1319-1331 + apéndices: 30 páginas.
10. US FDA "Full prescribing information-Darzalex" Noviembre 2016: 23 páginas.
11. "A study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone with lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. NCT02076009. Study results" Diciembre 2016. clinicaltrials.gov acceso 3 de marzo de 2017: 17 páginas.

Estimulantes para el TDAH en niños: revisado

Therapeutics Letter 110, enero - febrero 2018

<https://www.ti.ubc.ca/2018/05/28/110-stimulants-for-adhd-in-children-revisited/>

Traducido por Juan Erviti

Este número reevalúa nuestra publicación previa e investigaciones sobre este tema, a la vez que explora si nuestras publicaciones han llevado a cambios en la prescripción de estimulantes en niños en BC. A pesar de las preocupaciones existentes sobre estos medicamentos, el uso de estimulantes para el tratamiento del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se ha incrementado en todo el mundo en las dos últimas décadas [1]. Todavía no se sabe cuál es el manejo óptimo de este trastorno del comportamiento y esto se refleja en la amplia variabilidad de los tratamientos estimulantes según países, jurisdicción, ingresos, raza y etnia [1,2].

Los niños son particularmente vulnerables a los daños de la terapia farmacológica largo plazo y debería haber un mayor nivel de evidencia sobre la efectividad para justificar su uso.

En mayo de 2008 publicamos el número 69 [3] que resumía la evidencia disponible para el uso de estimulantes del Sistema Nervioso Central (SNC) (metilfenidato, dextroanfetamina y diversas sales de anfetaminas) para el tratamiento del TDAH en niños. Concluimos que los estimulantes del SNC:

- Mejoran la puntuación realizada por profesores y padres respecto al comportamiento hiperactivo e impulsivo del niño;
- No mejoran en nivel de ansiedad de los niños ni las calificaciones académicas alcanzadas;
- No cambian la incidencia de delincuencia o de abuso de sustancias al cabo de tres años;
- Reducen la altura y el peso al cabo de tres años;
- No se han evaluado los efectos a largo plazo en exámenes estandarizados, calidad de vida, finalización del periodo escolar, empleo, longevidad y salud en el futuro.

También concluimos que “se necesita mejor evidencia sobre los beneficios y daños del tratamiento estimulante a largo plazo antes de poder recomendarlo en niños”. Las revisiones sistemáticas Cochrane sobre metilfenidato (2015) [4] y anfetaminas (2016) [5] están en consonancia con nuestros hallazgos y conclusiones.

En el número 73 de Marzo de 2009 titulado “Atomoxetina para el TDAH en niños y adolescentes” recomendamos: “en ausencia de ensayos clínicos a largo plazo que muestren que la atomoxetina mejora el rendimiento escolar, la probabilidad de finalizar el periodo escolar, el empleo y la salud en el futuro, y a la vista del mayor riesgo de efectos adversos graves, el uso de atomoxetina debería limitarse a casos excepcionales en los que no se toleren otros fármacos para el TDAH.”[6]

Estudio del mes de nacimiento en British Columbia

Realizamos un estudio sobre la utilización de fármacos estimulantes en niños de BC entre 6 y 12 años de edad entre el 01/12/1997 y 30/11/2008. En este estudio se observó que los niños varones tienen un 41% más de probabilidad de recibir medicación y las niñas un 77% más si nacieron entre septiembre y diciembre respecto a los nacidos en Enero [7]. Debido a los criterios de escolarización, los niños nacidos en enero son los

mayores de la clase y los de diciembre son los menores. Sugerimos que el comportamiento alborotado de los niños menores puede llevar a un mayor diagnóstico y tratamiento de TDAH. Esto indica fehacientemente que los profesores, padres, y médicos están medicalizando un problema más social que médico. Este estudio atrajo el interés de los canales de comunicación y fue comentado en muchos medios de Canadá y del extranjero, incluyendo la revista Time Magazine, The Globe and Mail y ABC News [8-10].

Replicación en otros países del estudio de TI sobre el mes de nacimiento y la prescripción de estimulantes

- Elder y cols [11] encontraron que los niños más pequeños de 5° y 8° de primaria en EEUU tienen una probabilidad de recibir medicación para el TDAH casi el doble que sus compañeros de clase mayores.
- Evans y cols [12] encontraron que, en EEUU, los niños escolarizados justo después de la fecha límite tenían una significativa menor incidencia de diagnóstico y tratamiento de TDAH que los niños nacidos antes de la fecha límite. Se estimó que “aproximadamente un 20% de los 2,5 millones de niños (en EEUU) que toman estimulantes para el TDAH han sido erróneamente diagnosticados”.
- En un estudio en Islandia [13] se observó que la edad relativa de los niños afecta tanto al rendimiento académico como a la probabilidad de que se prescriba a los niños medicación para el TDAH.
- Un estudio holandés [14] encontró que los estudiantes más jóvenes tenían una probabilidad mayor del doble de recibir metilfenidato en comparación con sus compañeros de clase mayores. También se observó que la mayoría de los médicos y profesores holandeses no eran conscientes de la relación entre mes de nacimiento y utilización de medicación para el TDAH.
- Un estudio alemán¹⁵ observó una “evidencia sólida de una relación entre la edad de ingreso en la escuela y el diagnóstico erróneo de TDAH en Alemania”.

¿Ha variado la prescripción de estimulantes a niños en British Columbia entre 2000 y 2017?

Dada la fuerte evidencia sobre el efecto del mes de nacimiento, sería esperable observar una reducción en la prescripción de estimulantes del SNC en niños en BC después de 2012.

La figura muestra que el uso de fármacos para el TDAH en BC para niños entre 6 y 12 años creció entre 2002 y 2005, permaneció estable durante varios años, y volvió a crecer de nuevo en 2010. Durante ese periodo de 17 años, la proporción de niños de BC entre 6 y 12 años que reciben medicación para el TDAH se ha incrementado de 2,4 a 4,1.

No hemos podido encontrar evidencia alguna de que nuestro estudio de 2012 en BC sobre el mes de nacimiento haya tenido impacto alguno sobre la prescripción global de estimulantes en niños en BC. Más aún, el incremento reciente de la prescripción de estimulantes en niños en BC no tiene explicación y requiere ser estudiado.

Conclusiones

- No se sabe si los beneficios del uso a largo plazo de estimulantes del SNC para el TDAH compensan los daños ocasionados.
- Hay una evidencia convincente de que una parte de los niños tratados con estimulantes en BC y en otros lugares del mundo son simplemente los pequeños de la clase.
- Hay evidencia insuficiente para saber si nuestras publicaciones o los hallazgos de nuestras investigaciones han tenido algún impacto sobre la prescripción de estimulantes del SNC en niños en BC.
- El incremento reciente de la prescripción de estimulantes del SNC en BC es inexplicable y preocupante.

Referencias

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):942–8. DOI: [10.1176/ajp.2007.164.6.942](https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942)
2. Smith, M. Hyperactive Around the World? The History of ADHD in Global Perspective. *Social History of Medicine* 2017;30(4):767–787. DOI: [10.1093/shm/hkw127](https://doi.org/10.1093/shm/hkw127)
3. Therapeutics Initiative. What is the evidence for using CNS stimulants to treat ADHD in children? *Therapeutics Letter* 2008; 69:1-2. <http://ti.ubc.ca/letter69>
4. Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD009885. DOI: [10.1002/14651858.CD009885.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009885.pub2)
5. Punja S, Shamseer L, Hartling L, et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD009996. DOI: [10.1002/14651858.CD009996.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009996.pub2)
6. Therapeutics Initiative. Atomoxetine for ADHD in Children and Adolescents. *Therapeutics Letter* 2009; 73:1-2. <http://ti.ubc.ca/letter73>
7. Morrow RL, Garland EJ, Wright JM et al. Influence of relative age on diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2012;184(7):755-62. DOI: [10.1503/cmaj.111619](https://doi.org/10.1503/cmaj.111619)
8. Park A. ADHD: Why the Youngest Kids in a Class Are Most Likely to Be Diagnosed. March 06, 2012. <http://healthland.time.com/2012/03/06/adhd-why-the-youngest-students-in-a-class-are-most-likely-to-be-diagnosed/>
9. Weeks C, Hammer K. ADHD diagnosis more likely for kids born later in the year: study. *The Globe and Mail*, Mar. 5, 2012. <https://www.theglobeandmail.com/life/health-and-fitness/adhd-diagnosis-more-likely-for-kids-born-later-in-the-year-study/article551676/>
10. Carollo K. Youngest Kids in Grade More Likely Than Older Peers to Be Diagnosed With ADHD. *ABC News*, March 5, 2012. <http://abcnews.go.com/Health/youngest-children-grades-diagnosed-adhd/story?id=15837022>
11. Elder TE. The importance of relative standards in ADHD diagnoses: evidence based on exact birth dates. *J Health Econ* 2010;29(5):641–56. DOI: [10.1016/j.jhealeco.2010.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2010.06.003)
12. Evans WN, Morrill MS, Parente ST. Measuring inappropriate medical diagnosis and treatment in survey data: The case of ADHD among school-age children. *J Health Econ* 2010;29(5):657–73. DOI: [10.1016/j.jhealeco.2010.07.005](https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2010.07.005)
13. Zoega H, Rothman KJ, Huybrechts KF et al. A population-based study of stimulant drug treatment of ADHD and academic progress in children. *Pediatrics* 2012;130 (1):e53-e62. DOI: [10.1542/peds.2011-3493](https://doi.org/10.1542/peds.2011-3493)
14. Krabbe EE, Thoutenhoofd ED, Conradi M et al. Birth month as predictor of ADHD medication use in Dutch school classes. *European Journal of Special Needs Education* 2014;29(4):571–8. DOI: [10.1080/08856257.2014.943564](https://doi.org/10.1080/08856257.2014.943564)
15. Schwandt H, Wuppermann A. The youngest get the pill: ADHD misdiagnosis in Germany, its regional correlates and international comparison. *Labour Econ* 2016;43:72–86. DOI: [10.1016/j.labeco.2016.05.018](https://doi.org/10.1016/j.labeco.2016.05.018)

Deprescribiendo Inhibidores de la Bomba de Protones

Therapeutics Letter 111, Marzo - Abril 2018

<https://www.ti.ubc.ca/2018/06/26/111-deprescribing-proton-pump-inhibitors/>

Traducido por Juan Erviti

El primer IBP se aprobó en Canadá en 1988. La reducción de la producción de ácido en el estómago acusada y duradera del omeprazol hizo que este fármaco se convirtiera en un “superventas”, dando lugar a múltiples imitadores. Finalmente, se comercializaron extensiones de sus patentes como son los enantiómeros esomeprazol y dexlansoprazol. Los IBPs están autorizados para la úlcera péptica (UP), enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y dispepsia no ulcerosa. Aproximadamente uno de cada doce habitantes de British Columbia recibe una prescripción de alguno de estos medicamentos al cabo del año [1]. El omeprazol y esomeprazol también están autorizados sin receta médica para el ardor de estómago presente durante más de dos días por semana, alcanzándose un efecto de supresión completa de producción de ácido en 1-4 días [2]. A la mayor parte de las personas que toman IBPs no se les ha realizado una endoscopia, por lo que la ERGE normalmente se refiere a reflujo u ardor de estómago.

Nuestras revisiones previas [3-9] sobre la evidencia que muestran los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) con IBPs concluyeron lo siguiente:

- Durante 8-12 semanas, los IBPs son eficaces para el tratamiento de la ERGE [3] y UP [4].
- Los pacientes tratados exitosamente no requieren el uso crónico de medicamentos que supriman la secreción ácida [4].
- En la esofagitis erosiva grave recidivante, el uso de IBPs a largo plazo es adecuado [3].
- Ningún IBP ha demostrado superioridad respecto al resto en la ERGE ni en el tratamiento de los síntomas relacionados con la UP [9].
- Ningún ECA ha monitorizado los efectos adversos a largo plazo de los IBPs [9].

Por tanto, el análisis de los efectos adversos a largo plazo de los IBPs se basa en estudios observacionales que muestran que estos fármacos se asocian con un incremento del riesgo de efectos adversos graves. Estos incluyen las infecciones entéricas (fundamentalmente *C. difficile*), peritonitis bacteriana

espontánea, fracturas, hipomagnesemia, nefritis intersticial aguda, deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B₁₂, pólipos gástricos y cáncer gástrico [8]. Recientemente, a esta lista se ha añadido la demencia [10]. La aparente asociación de estos fármacos con neumonía grave puede no ser causal [11], ya que la acidez estomacal se desarrolla con los años y el ácido puede tener una función como “filtro ecológico” para combatir los microbios dañinos ingeridos [12].

¿Es obligatorio considerar la deprescripción?

Diversos estudios en Estados Unidos, Australia y Gran Bretaña encontraron que entre el 40 y 65% de los pacientes hospitalizados tomaban IBPs a largo plazo y, entre un 40-55% de los pacientes de atención primaria, reciben un IBP sin motivo aparente [13]. En BC, el 34% de las personas de centros sociosanitarios en tratamiento con estos fármacos no tenían una indicación documentada para tomarlos [14].

En ausencia de evidencias sobre la eficacia a largo plazo, el coste y daños potenciales hacen que exista una obligación clínica de considerar la deprescripción de IBPs en muchos pacientes en tratamiento a largo plazo.

Una revisión Cochrane sobre la evidencia de la deprescripción de IBPs encontró 6 ECAs con una duración de seis meses (n=1758). Cinco ECAs compararon el uso de IBPs a demanda y otro comparó el uso continuo con una suspensión abrupta del fármaco [15]. A diferencia de la mayor parte de los pacientes, que toman IBPs para síntomas leves con indicaciones desconocidas, la mayoría de los participantes en los ensayos tenían reflujo esofágico moderado, para los que es más probable que la deprescripción fuera ineficaz. Los ensayos fueron de tamaño pequeño, corta duración y no registraron variables clínicas relevantes para los beneficios o daños de la deprescripción. Por tanto, no hay datos concluyentes de ECAs que nos informen sobre los beneficios y riesgos de la continuación de los IBPs, reducción del tratamiento o discontinuación.

Guía para la deprescripción de IBPs

Actualmente disponemos de una guía publicada por una red canadiense de deprescripción independiente de la industria farmacéutica [13]. Los autores buscaron evidencia para ayudar a los facultativos a decidir cuándo y cómo reducir o suspender de forma segura el uso de IBPs, usando la metodología Cochrane y la herramienta GRADE para el desarrollo de guías. En este documento se define la deprescripción de IBPs como:

- reducción de dosis;
- cambio a tratamiento intermitente o uso a demanda;
- sustitución por antagonistas de los receptores para la histamina 2 (antihistamínicos H₂) o
- extensión completa de los IBPs

Sin haber podido encontrar evidencia alguna que comparara estos enfoques, la guía canadiense recomienda deprescribir los IBPs en adultos que han completado un mínimo de cuatro semanas de tratamiento en el caso en que los síntomas gastrointestinales superiores se hayan resuelto. Esta recomendación no afecta a las personas con esófago de Barrett, esofagitis grave o historia documentada de úlceras sangrantes. Los autores sugieren realizar un uso a demanda o una reducción del uso clínicamente razonable mediante las siguientes estrategias:

- Reducir la dosis de IBP a la mitad a intervalos de 1-2 semanas hasta la suspensión completa del fármaco; o
- Incrementar los intervalos de dosificación y pasar de un uso diario a cada 2-3 días

El cambio a antihistamínicos H₂ o antiácidos orales durante la reducción de dosis también puede ser de utilidad.

La guía también aborda cómo monitorizar a los pacientes. En distintos experimentos de deprescripción se evaluó a los pacientes 4 y 12 semanas tras la suspensión del fármaco y nuevamente a los 6-12 meses. La diferenciación entre hipersecreción de rebote y síntomas no ácidos del reflujo gastroesofágico es complicada.

Eficacia del uso de IBPs a demanda

La compañía AstraZeneca (descubridora del omeprazol) financió un trabajo de investigación que mostró hacia 1999 que el uso a demanda de omeprazol 10 o 20 mg era más eficaz que el placebo en la prevención de la recurrencia de ardor de estómago en 424 pacientes con esofagitis documentada [16]. Su enantiómero más potente, esomeprazol, actuaba de forma similar en 342 pacientes aleatorizados a recibir 20 mg del fármaco frente a placebo a demanda [17]. El grupo activo recibió esomeprazol aproximadamente uno de cada tres días, por lo que se llegó a la novedosa conclusión de que la terapia a demanda “facilita un enfoque más individualizado en el manejo de los pacientes con ERGE, por lo que es el paciente quien debe indicar cómo debe usarse el fármaco según sus necesidades específicas”. Recientemente se ha publicado un informe con datos de otros estudios similares, que remarca que la utilización de IBPs a demanda para enfermedades sin riesgo vital tiene unos “beneficios potenciales obvios en términos de coste y conveniencia para los pacientes” [18]. En parte, esto se debe a que la inhibición de la secreción ácida dura mucho más tiempo que la vida media de los IBPs.

El fraccionamiento de dosis es una forma barata de reducir la dosis diaria. Las fichas técnicas de medicamentos desaconsejan esta práctica porque los IBPs son sensibles a la acción degradatoria del ácido gástrico en el estómago previa a la absorción del fármaco en el intestino delgado. Sin embargo, la toma de agua para acelerar el vaciado gástrico asegura la absorción del omeprazol y esomeprazol disueltos [19]. Para enfermedades sin riesgo vital, el fraccionamiento de dosis es, por tanto, una opción farmacológicamente razonable.

La sociedad canadiense de gastroenterología (CAG) y Choosing Wisely Canada apoyan la deprescripción de estos fármacos recomendando que “**la terapia con IBPs para los síntomas gastrointestinales no debería mantenerse a largo plazo sin un intento de suspender o reducir uso del fármaco al menos una vez al año en la mayor parte de los pacientes**” [20].

Conclusiones

- Muchos de los pacientes toman IBPs más allá del ciclo de tratamiento recomendado. Esto no es conveniente y aumenta los costes y daños potenciales.
- No se debe prescribir o renovar la prescripción de IBPs sin una indicación bien documentada y un objetivo terapéutico. Se debe concretar la indicación y duración del tratamiento para asegurar que esta información consta en la prescripción.

- Se debe considerar la deprescripción de IBPs tras 4 semanas de tratamiento o cuando los síntomas se hayan resuelto. Se debe empezar con una reducción de dosis o un aumento del intervalo de dosificación, cambiando a un tratamiento a demanda o a la suspensión completa siempre que sea exitoso.
- Los pacientes capaces de alcanzar una dosis adecuada mediante la ingesta de agua para acelerar el vaciado gástrico, pueden valorar el fraccionamiento de dosis para ahorrar dinero.
- El consentimiento informado a los pacientes y una estrategia para el abordaje de síntomas recurrentes mejoran el éxito del tratamiento. Para más información, consulte los recursos de alta calidad que se muestran a continuación.

Referencias

1. BC Provincial Academic Detailing Service. Proton Pump Inhibitors in Primary Care. January 2015. <https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/provincial-academic-detailing-service/pad-2015-proton-pump-inhibitors-newsletter.pdf>
2. Nexium24H product monograph (OTC esomeprazole). https://www.nexium24.ca/sites/default/themes/nexium_ca/pdf/Nexium-Insert-Leaflet-EN.pdf
3. Therapeutics Initiative. Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Therapeutics Letter. 1994 (Dec); 3:1-2. <https://ti.ubc.ca/letter3>
4. Therapeutics Initiative. Review and Update. Therapeutics Letter. 1995 (Sep); 9:1-2. <https://ti.ubc.ca/letter9>
5. Therapeutics Initiative. New Drugs. Therapeutics Letter. 1996 (Mar-Apr); 13:1-2. <https://ti.ubc.ca/letter13>
6. Therapeutics Initiative. Review and Update. Therapeutics Letter. 1996 (Nov-Dec); 16:1-2. <https://ti.ubc.ca/letter16>
7. Therapeutics Initiative. New Drugs IV. Therapeutics Letter. 1998 (Sep-Oct); 26:1-2. <https://ti.ubc.ca/letter26>
8. Therapeutics Initiative. Do Single Stereoisomer Drugs Provide Value? Therapeutics Letter. 2002 (Jun-Sep); 45:1-2. <https://ti.ubc.ca/letter45>
9. Therapeutics Initiative. Comparative Effectiveness of Proton Pump Inhibitors. Therapeutics Letter. 2016 (Mar-Apr); 99:1-2. <https://ti.ubc.ca/letter99>
10. Gomm W, von Holt K, Thom F et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. JAMA Neurol. 2016;73(4):410-6. DOI: [10.1001/jamaneurol.2015.4791](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4791)
11. Filion KB, Chateau D, Targownik LE et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalization for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. Gut 2014; 63(4):552-558. DOI: [10.1136/gutjnl-2013-304738](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304738)
12. Beasley DE, Koltz AM, Lambert JE et al. The Evolution of Stomach Acidity and Its Relevance to the Human Microbiome. PLoS ONE 2015;10(7):e0134116. DOI: [10.1371/journal.pone.0134116](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134116)
13. Farrell B, Pottie K, Thompson W et al. Deprescribing Proton Pump Inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. Can Fam Physician 2017; 63: 354-64. <http://www.cfp.ca/content/63/5/354>
14. Chan A, Liang L, Tung A et al. Is there a reason for the PPI? An assessment of PPI prescribing in residential care patients in a large Canadian hospital system. (In Press) Can J Hosp Pharm 2018.
15. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011969. DOI: [10.1002/14651858.CD011969.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011969.pub2)
16. Lind T, Havelund T, Lundell Let al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis – a placebo-controlled randomized trial. Aliment Pharmacol Ther 1999;13(7):907-14. DOI: [10.1046/j.1365-2036.1999.00564.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00564.x)
17. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala Het al. Esomepreazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease: a controlled trial of ‘on-demand’ therapy for 6 months. Aliment Pharmacol Ther 2001;15(3):347-54. [10.1046/j.1365-2036.2001.00943.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00943.x)
18. Bayerdorffer E, Bigard MA, Weiss Wet al. Randomized, multicenter study: on-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. BMC Gastroenterology 2016;16:48. DOI: [10.1186/s12876-016-0448-x](https://doi.org/10.1186/s12876-016-0448-x)
19. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren Get al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. Clin Pharmacokinet 2001;40(6):411-26. DOI: [10.2165/00003088-200140060-00003](https://doi.org/10.2165/00003088-200140060-00003)
20. Canadian Association of Gastroenterology, Choosing Wisely Canada. Gastroenterology—Five Things Physicians and Patients Should Question. Last updated: June 2017. <https://choosingwiselycanada.org/gastroenterology/>

Un paso más... Una nueva GPC para ayudar a los médicos en la deprescripción de IBP

M^a Teresa Martínez Ibáñez

Guía Terapéutica, mayo 2018

https://guiaterapeutica.wordpress.com/2018/05/04/un-paso-mas-una-nueva-gpc-para-ayudar-a-los-medicos-en-la-deprescripcion-de-ibp/amp/?_twitter_impression=true

En mayo de 2017, la revista Canadian Family Physician publicaba una nueva guía de práctica clínica (GPC) con el objetivo de ayudar a los médicos en cómo y cuándo deprescribir de forma segura los inhibidores de la bomba de protones (IBP) [1].

Antes de valorar las aportaciones de esta GPC repasaremos qué sabemos sobre el consumo de los IBP y sobre su deprescripción.

Jordi Espinàs publicaba en este mismo blog, en julio de 2016, los datos del consumo de IBP en España, que era 2-3 veces superior al de algunos países de la Unión Europea. Además, en 2012, los IBP representaban el 96,2% del consumo de antiulcerosos en nuestro país y eran el subgrupo terapéutico más prescrito [2].

Una de las causas de este excesivo consumo es la prolongación del tratamiento con IBP en situaciones en las que está indicado un régimen terapéutico de corta duración. También son muchos los pacientes (entre 40 y 65% según los estudios) que consumen IBP sin una clara indicación para los mismos [3,4].

Cuando los IBP están inapropiadamente prescritos, o empleados durante demasiado tiempo, pueden contribuir a la polimedicación con sus riesgos asociados de no adherencia, prescripción en cascada, reacciones adversas, errores en medicación e interacciones farmacológicas.

A pesar de la buena tolerancia a estos fármacos, en los últimos años se han acumulado datos sobre los potenciales efectos adversos de los IBP, como es el riesgo de enfermedad renal, la

infección por *Clostridium difficile* y la fractura de cadera. Y este es un aspecto que debe tenerse en cuenta, aunque la asociación de estos efectos con el consumo de IBP sea escasa [5,6].

En pacientes sin una clara indicación de IBP, la deprescripción es posible sin provocar un empeoramiento de los síntomas. El porcentaje de pacientes que se benefician de la deprescripción oscila entre el 14 y el 64% según los estudios [7,8].

A pesar de ello, la disminución de dosis parece ser una estrategia más efectiva que la suspensión completa del tratamiento, posiblemente debido al rebote en la hipergastrinemia y en la hipersecreción ácida tras un largo tratamiento con IBP [8].

¿Qué aporta la GPC de deprescripción de IBP?

Para la elaboración de esta GPC, Farrell et al., han revisado toda la evidencia publicada hasta el momento y actualizan la revisión Cochrane Describing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults [8], siguiendo las recomendaciones del Sistema GRADE.

Esta GPC se centra en adultos mayores de 18 años (incluidos ancianos) que están en tratamiento continuado con IBP durante más de 4 semanas para enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) o para esofagitis leve-moderada, y que han experimentado resolución de los síntomas.

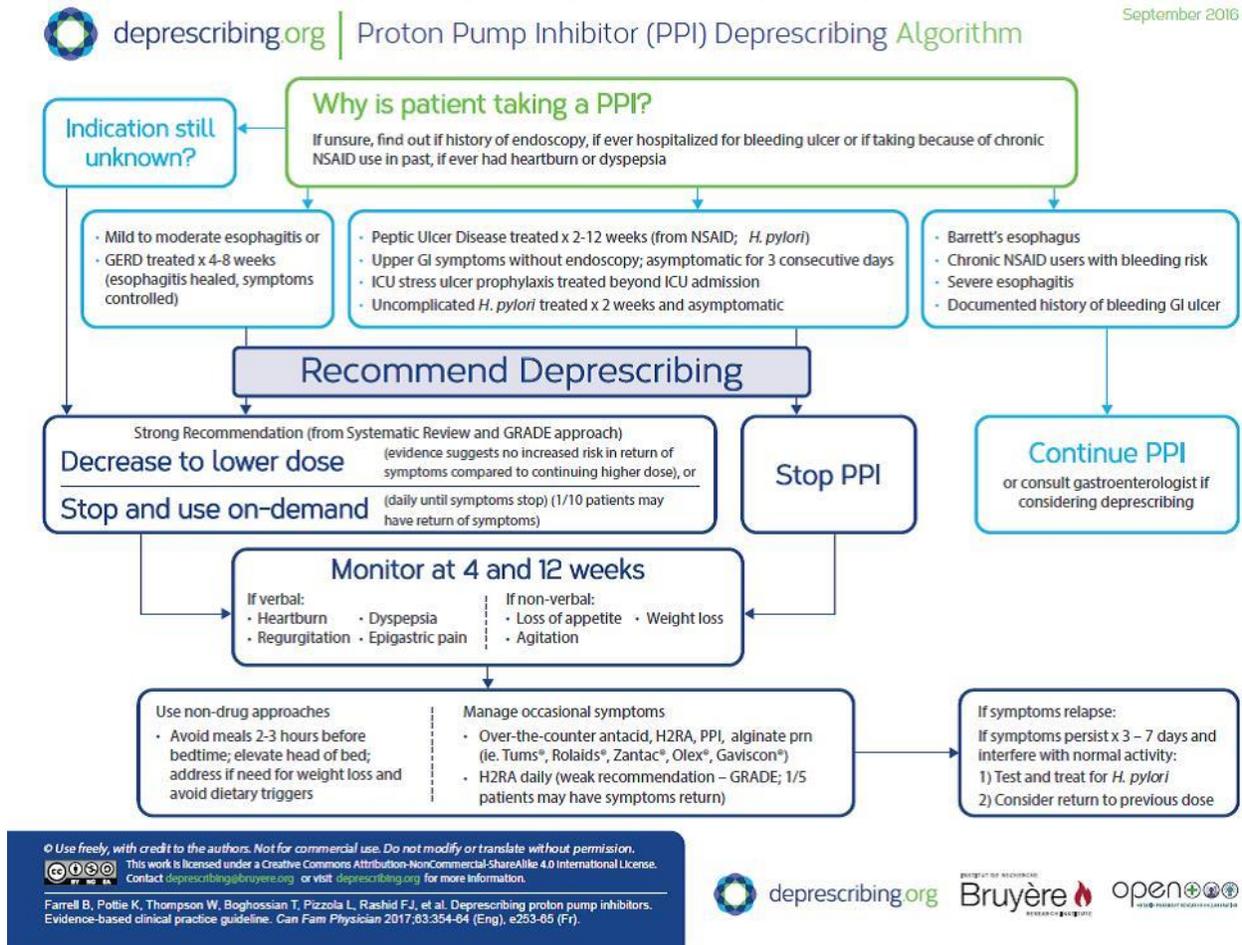
En estos pacientes, la disminución de la dosis de IBP tiene mayor beneficio que daño debido a la ausencia de evidencia de este y a la potencial reducción de efectos adversos y de interacciones medicamentosas, también por la reducción de costes. Además, rebajar la dosis no conlleva un aumento significativo de recaídas en comparación con la continuación con dosis estándar. Tanto la pauta a demanda como el cambio a anti-H2 aumentan el riesgo de reaparición de los síntomas. Sin embargo, la pauta a demanda se asocia a una menor toma de pastillas y a un menor gasto.

Recomendaciones

En adultos mayores de 18 años que han completado un periodo de tratamiento con IBP de al menos 4 semanas indicado para esofagitis leve-moderada o ERGE, y con resolución de los síntomas, la GPC aconseja: Disminuir la dosis diaria (p. ej., omeprazol 10 mg/d) o interrumpir y cambiar a una pauta a demanda (si es necesario).
Recomendación fuerte (evidencia de baja calidad)

Como alternativa, la GPC sugiere: Considerar el cambio a anti-H2 (ranitidina, famotidina) como alternativa a los IBP.
Recomendación débil (evidencia de moderada calidad), por el riesgo de reaparición de síntomas

La GPC aporta el siguiente algoritmo de ayuda para la deprescripción:



Estas recomendaciones se extienden también a aquellos pacientes que han terminado un tratamiento de corta duración de IBP como

el erradicador de *Helicobacter pylori*, profilaxis de úlceras por estrés o enfermedad ulcerosa no complicada cuando se suspende los AINE.

Los datos pueden ser extrapolados a otras alteraciones gastrointestinales en los que los IBP tienen un efecto moderado y están indicados durante un corto periodo de tiempo, p. ej., la úlcera péptica.

Esta GPC no es útil para pacientes con esófago de Barret, con esofagitis severa, con antecedentes de sangrado por úlcera péptica ni para aquellos en tratamiento crónico con AINE y riesgo de sangrado.

No se ha encontrado evidencia suficiente para determinar cuál es la mejor estrategia para la disminución de los IBP. Se considera prudente disminuir la dosis hasta la dosis mínima eficaz antes de interrumpir el tratamiento, además de proporcionar al paciente una pauta a demanda. Cualquiera de las siguientes opciones puede ser válida: pasar de altas dosis a bajas dosis, pasar de una pauta cada 12 h a pauta cada 24 h, pasar de una vez al día a una vez cada 2-3 d.

La GPC detecta lagunas críticas de información: en el anciano frágil, pautas de tratamiento óptimas, efectos positivos y efectos adversos al retirar los fármacos, daños y beneficios a largo plazo, y costes

Otras consideraciones sobre la deprescripción de los IBP

Boletines farmacoterapéuticos, como INFAC [9] y Bolcan [10], han emitido informes con indicaciones sobre el uso adecuado de los IBP y recomendaciones para la deprescripción. En otros países hay iniciativas similares como la Primary Health Tasmania [11].

Las recomendaciones están en consonancia con las de esta GPC y también introducen otros aspectos de la deprescripción, como:

Las medidas no farmacológicas eficaces para el control de síntomas.

Incorporación del paciente y familia en el proceso, facilitándole información verbal y escrita sobre su enfermedad y sobre los estilos de vida adecuados.

Jordi Espinàs comparte con todos los lectores de este blog la iniciativa llevada a cabo por el Grupo de Trabajo de Atención Primaria de la Comissió Farmacoterapèutica del Institut Català de la Salut, y nos facilita el acceso a la información elaborada para los pacientes [2].

Bibliografía

1. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors. Clinical Practice Guidelines. Can Fam Physician 2017;63:354-64.
2. Espinàs Boquet J. El consumo de IBP en España es 2-3 veces superior al de algunos países de la Unión Europea. Blog de la Guía Terapéutica; 13 Jul 2016. Disponible en: <https://guiaterapeutica.wordpress.com/2016/07/13/el-consumo-de-los-ibp-en-espana-es-2-3-veces-superior-al-de-algunos-paises-de-la-union-europea/>
3. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J. 2007;83:66-8.
4. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. Therap Adv Gastroenterol. 2012;5:219-32.
5. Informe sobre seguridad. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): riesgo de fracturas óseas. Informe Mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios. Marzo 2012.
6. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. Kidney Int. 2017;91:1482-94.
7. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jorboel DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors. Fam Pract. 2014;6:625-30.
8. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernández C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(3):CD011969.
9. Inhibidores de la bomba de protones (IBP). Recomendaciones de uso. INFAC 2016:vol 24, nº 8.
10. Bañón Morón N, Montes Gómez E, Alonso Rivero JM, Pérez Mendoza JM, Castellano Cabrera JL, De la Nuez Viera F. Prescripción razonada de IBP. Bolcan. N.1º Junio 2015. Disponible en: <https://farmaceuticoslaspalmas.com/publicaciones/13072015151735.pdf>
11. Tenni P, Dunbabin D. The Deprescribing Clinical Reference Group. A Guide to Deprescribing Proton Pump Inhibitors. Primary Health Tasmania. Disponible en: <https://www.primaryhealthtas.com.au/sites/default/files/A%20Guide%20to%20Deprescribing%20Proton%20Pump%20Inhibitors.pdf>

Infecciones y uso de antimicrobianos en Latinoamérica

Roxana Tabakman

Medscape en español, 22 de mayo de 2018

https://espanol.medscape.com/verarticulo/5902726?nlid=123269_4170&src=WNL_esmdpls_180613_mscpedlit_inf&uac=276446CZ&impID=1656709&faf=1#vp_2

Editado por Salud y Fármacos

En Latinoamérica, según los resultados de The Global Point Prevalence Survey (Global-PPS) [1], se registra la tasa más alta de tratamiento de infecciones asociadas al sistema de salud (nosocomiales). LA encuesta se realizó en 303 hospitales de 53 países, y mostró que en Latinoamérica casi el 12% de todos los adultos hospitalizados en los centros participantes son tratados con al menos un antibiótico para una infección asociada al cuidado de la salud (media mundial: 8,4 %) y de estos 3% son por infecciones postquirúrgicas.

El objetivo principal del estudio fue evaluar el consumo de antimicrobianos y la resistencia a los mismos en pacientes hospitalizados. "La Global-PPS pretende que los médicos evalúen sus propias prácticas de prescripción. Por ejemplo, en Latinoamérica, apenas 64% de los antibacterianos para uso sistémico fueron prescritos en concordancia con las guías locales. Y la revisión posprescripción solo estaba disponible para el 40% de las prescripciones. Con las encuestas de prevalencia puntual,

esos y otros indicadores pueden utilizarse para evaluar intervenciones", dijo a *Medscape en Español* la Dra. Ann Versporten, coordinadora del estudio, del Laboratorio de Microbiología Médica, en el Instituto de Vacunas y Enfermedades Infecciosas (VAXINFECTIO), de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, de la University of Antwerp, en Amberes, Bélgica.

Los resultados de Global-PPS fueron publicados en versión electrónica en *The Lancet Global Health*.

"También en Latinoamérica encontramos los mayores valores de pacientes infectados con *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y la mayor tasa de pacientes con bacterias gramnegativas", agregó la Dra. Ann Versporten.

"Como lo dice el propio trabajo, en este estudio hay que tener cuidado con la representatividad de cada zona, porque algunos países participan con muchos hospitales, y otros con pocos", señala la Dra. María José López Furst, que no participó en el estudio y se desempeña como coordinadora de la Comisión de Uso Adecuado de Recursos, en la Sociedad Argentina de Infectología (SADI), en Buenos Aires, Argentina. "Pero sí es cierto que coincide con lo esperado, tanto en la prescripción de antibióticos, como en la cifra de infección hospitalaria que estimamos alrededor de 11%. Eso es lo que se sabe de los centros que lo tienen registrado, porque muchos no lo tienen. Lamentablemente, faltan datos".

En el Global-PPS de 2015, reflejado en el informe, participaron 21 hospitales de 4 países de Latinoamérica (Argentina, Brasil, Chile y México). En la encuesta de 2017, cuyos resultados parciales fueron presentados en el European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) de 2018, participaron 56 hospitales de ocho países de la región (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador y Uruguay) [2].

"En muchos de los hospitales de Latinoamérica era la primera vez que se medía y comparaba el uso de antimicrobianos a nivel local y regional", destaca la Dra. Versporten.

Para cada paciente, los usuarios completan varios indicadores de calidad, como la documentación referida al diagnóstico al inicio del tratamiento, la adherencia a guías locales, los datos de revisión que permiten alterar prescripciones, y si el tratamiento es preventivo o terapéutico, empírico o dirigido y si la infección se debe a alguno de una lista de nueve microorganismos resistentes.

La misión de sus participantes es generar mejores prácticas de control y prescripción. "Fue una experiencia muy buena", comentó a *Medscape en Español* el Dr. Martín Hojman, infectólogo del Hospital Rivadavia y jefe del Servicio de Infectología, en la Clínica de los Virreyes, en Buenos Aires, Argentina. "Me dio oportunidad de hacer corte de prevalencia en los dos centros donde trabajo, una oportunidad de tener una mejor idea de cómo se usan los antimicrobianos en esas instituciones y, de manera general, evaluar la calidad de prescripción para ayudar a cambiar hábitos. Lo trabajé con los residentes, y me sirvió para compararme con el resto del mundo".

El Dr. Hojman presentó los resultados de la evaluación de estos dos centros, uno privado con servicio de infectología y el otro público sin este servicio [3]. Los resultados suman evidencia de que para reducir la prescripción inapropiada es crucial la presencia de una unidad específica, con personal trabajando en control de infecciones y control en el uso racional de antimicrobianos.

Los más prescritos

Los tres antimicrobianos con mayor prescripción en el mundo fueron las penicilinas con inhibidores de la beta lactamasa, cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas. Pero los carbapenemas eran prescritos con más frecuencia en Latinoamérica, probablemente por la alta frecuencia de infecciones causadas por bacterias gramnegativas productoras de beta lactamasa.

Los hospitales registraron un alto uso de vancomicina, explicable según el trabajo por las altas tasas de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Los investigadores destacan diferencias en el uso de levofloxacina (12,8% en EE UU frente a 1,2% en Latinoamérica) que atribuyen al acceso o a estrategias de mercadotecnia o regulaciones.

"De los antimicrobianos que más se usan tampoco me sorprendí, pero no son buenas las noticias", evalúa la Dra. López Furst.

Las causas de la resistencia antibacteriana son numerosas y complejas [4,5] "En Latinoamérica observamos gran entusiasmo de los profesionales de salud para cambiar los hábitos de prescripción", destaca la Dra. Versporten. "También para participar en entrenamientos, desarrollar programas de uso racional de recursos y escribir guías para sus hospitales".

El Programa para la Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA) utilizó también la autoevaluación de un corte de prevalencia para evaluar lo apropiado de las prescripciones de antimicrobianos y 73 centros participaron del proyecto desde su lanzamiento en julio de 2016. Aunque la calidad de prescripción no era alta al inicio, todos mejoraron en la comparación en una segunda prueba [6].

Sin embargo, estos resultados destacan que en la región, la falta de datos continúa siendo un obstáculo, sumado a que los índices de participación regional en este tipo de estudios aún son bajo (a pesar de que son gratuitos, fáciles de aplicar y utilizar). Una hipótesis que explicaría esta carencia es que no se quieren divulgar los datos porque no son anónimos y los responsables no quieren compararse con otros. Ese sería apenas parte del problema. "Es un trabajo voluntario, no se paga, lleva tiempo, es de difícil reconocimiento; nadie lo pide y estamos sobresaturados de trabajo", enumera el Dr. Hojman.

"Sería bueno que muchos establecimientos hicieran este u otros estudios pero en Latinoamérica no estamos acostumbrados a documentar y divulgar datos, y además, no tenemos tiempo", especuló la Dra. López Furst. "En general, hay infectólogos pero no hay servicios de infectología, somos siempre pocos, y el tiempo que hay que dedicarle a estos estudios compite con la atención", resumió.

Conflictos de interés. Global PPS fue financiada por bioMérieux, que no participó en el diseño del estudio ni en la obtención, análisis e interpretación de los datos. Algunos autores son empleados de la compañía y participaron en la escritura. Los Dres. Versporten, Hojman y López Furst han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

Contenido relacionado

Mini Examen Clínico: Diagnóstico correcto en la vigilancia del uso de los antimicrobianos

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5901602>

Sin evidencia de que la suspensión temprana de antibióticos conlleve mayor resistencia

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5901729>

Siete medidas para contener a las "superbacterias" en centros de salud

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5901596>

Referencias

1. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Global Health* 2018;6(6), e619–e629 J.
2. Ann Versporten, Peter Zarb, Isabelle Caniaux, et al. The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (Global-PPS) in 395 hospitals worldwide. *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Madrid 21-24 abril de*

2018. <http://www.eccmidlive.org/#resources/the-global-point-prevalence-survey-of-antimicrobial-consumption-and-resistance-global-pps-in-395-hospitals-worldwide-87a4e60b-2e39-4e07-828c-a20d0d6702b3>

3. Hojman M, Versporten A, Iannatuono MV, et al. The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (Global-PPS): quality of antimicrobial indications in two different health care centers of Buenos Aires, Argentina. *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Madrid 21-24 abril de 2018.* <http://www.eccmidlive.org/#resources/the-global-point-prevalence-survey-of-antimicrobial-comsumption-and-resistance-global-pps-quality-of-antimicrobials-indications-in-two-different-health-care-centres-of-buenos-aires-argentina>
4. Laxminarayan R, Duse A, Watal C et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions, *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057-98.
5. O'Neil, J.O. Tackling drug-resistance infections globally: final report and recommendations. *The Review of Antimicrobial Resistance*, Mayo 2016 https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
6. Quirós R, Cabral M, Bertuzzi, Caeiro JP, et al. Implementation of antimicrobial stewardship program in adult intensive care units and general wards at Argentinean Hospitals: ThePROA Project, 18 Congreso Internacional de Enfermedades Infecciosas (ICID) 2018. 1 al 4 de marzo de 2018, Buenos Aires, Argentina.

Consideraciones para la implementación efectiva de planes nacionales sobre la resistencia antimicrobiana.

(Considerations for the Effective Implementation of National Action Plans on Antimicrobial Resistance)

SouthCentre

Policy Brief 53, septiembre 2018

<https://www.southcentre.int/policy-brief-53-september-2018/>

Concebir e implementar planes de acción nacionales eficaces es esencial para hacer frente a la creciente amenaza de la resistencia a los antimicrobianos. En este Informe sobre políticas se presentan las observaciones que el Centro del Sur transmitió al Grupo de coordinación interinstitucional de las Naciones Unidas sobre la resistencia a los antimicrobianos (IAGC) en el marco de

la consulta pública que el Grupo ha efectuado a fin de formular las recomendaciones que presentará al Secretario General de las Naciones Unidas en el segundo semestre de 2019.

Puede leer el documento en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Mecanismos de gobernanza global para mantener los esfuerzos globales contra la resistencia antimicrobiana

(Global governance mechanisms to sustain global action on Antimicrobial Resistance)

SouthCentre

Viviana Muñoz Tellez

SouthCentre New on AMR, No. 25, 14 September 2018

<https://us5.campaign-archive.com/?u=fa9cf38799136b5660f367ba6&id=d552f7dd13>

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos compromete seriamente nuestra capacidad de combatir las infecciones en todo el mundo. Hace falta crear una estructura de gobernanza mundial de apoyo, para aumentar y reforzar las medidas y los compromisos. El Centro del Sur ha formulado comentarios en respuesta al documento de consulta sobre gobernanza mundial del grupo especial de coordinación interinstitucional de las

Naciones Unidas sobre la resistencia a los antimicrobianos (IAGC), que presentamos en el artículo.

Puede leer el documento en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

La revisión Cochrane de la vacuna contra el VPH fue incompleta e ignoró evidencia importante de sesgo *(The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias)* Ver en Boletín Fármacos: Ética y Ensayos Clínicos, bajo Ensayos Clínicos, Investigaciones

Lars Jørgensen, Peter C Gøtzsche, Tom Jefferson

BMJ Evidence-Based Medicine 27 de julio de 2018, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111012> (requiere suscripción o pago)

Traducido por Salud y Fármacos

Patrones de prescripción de fármacos antiparkinsonianos en un grupo de pacientes de Colombia, 2015

Machado-Alba JE, Calvo-Torres LF, Gaviria-Mendoza A, Castrillón-Spitia JD.

Biomedica 2018; 38(3):417-426. doi: 10.7705/biomedica.v38i4.3781.

<https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3781>

Introducción. La enfermedad de Parkinson, cuya prevalencia en Colombia es de 4,7 por 1.000 habitantes, constituye un problema de salud pública y un reto terapéutico para los profesionales de la salud.

Objetivo. Determinar los patrones de prescripción de fármacos antiparkinsonianos y las variables asociadas con su utilización en una población colombiana.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio descriptivo de corte transversal. A partir de una base de datos de 3,5 millones de afiliados al sistema de salud, se seleccionaron pacientes con prescripción de medicamentos antiparkinsonianos de manera ininterrumpida entre el 1° de enero y el 31 de marzo de 2015. Se incluyeron variables sociodemográficas, farmacológicas y de medicación concomitante. El análisis multivariado se hizo con el programa IBM SPSS™-22.

Resultados. Se hallaron 2.898 pacientes, con una edad media de 65,1 años, de los cuales el 50,7 % correspondía a hombres. El 69,4 % (n=2.010) de las personas recibía monoterapia y el 30,6

%, tratamiento combinado con dos a cinco medicamentos antiparkinsonianos. Los más prescritos eran la levodopa (45,5 %; n=1.318 pacientes), el biperideno (23,1 %; n=670), la amantadina (18,3 %; n=531) y el pramipexol (16,3 %; n=471). La asociación más utilizada fue la de levodopa-carbidopa y entacapone (n=311; 10,7 %). En el análisis multivariado se encontró que ser hombre (odds ratio, OR=1,56; IC95% 1,321-1,837), ser mayor de 60 años (OR=1,41; IC95% 1,112-1,782) y recibir tratamiento en Barranquilla (OR=2,23; IC95% 1,675-2,975), se asociaban con una mayor probabilidad de emplear el tratamiento combinado. Al 68,2 % (n=1.977) de los pacientes se les había prescrito tratamiento concomitante con otros medicamentos.

Conclusión. Predominaron los hábitos de prescripción de medicamentos con gran valor terapéutico, principalmente en la monoterapia, la mayoría en las dosis usuales recomendadas. Es necesario explorar la efectividad clínica de las prescripciones estudiadas, y diferenciar entre la enfermedad y los subtipos de síndromes parkinsonianos.

Utilización de dos antibióticos genéricos en un hospital de tercer nivel en Bogotá

López JJ, Cortázar Y, Acosta Á, Vargas-Peláez CM, Rossi F.

Biomedica 2018; 38(3):398-406. doi: 10.7705/biomedica.v38i4.3831.

<https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3831>

Introducción. La política farmacéutica de Colombia establece la necesidad de intensificar la investigación en farmacoepidemiología a nivel nacional, especialmente en el caso de los antibióticos.

Objetivo. Aportar información farmacoepidemiológica en cuanto a la efectividad, las condiciones de uso y la seguridad de la cefepima y el meropenem genéricos en un hospital de alta complejidad en Bogotá.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo sobre la utilización de estos medicamentos. Los datos se recolectaron de todas las historias clínicas en las cuales se registraba el uso de cefepima y meropenem.

Resultados. Se incluyeron 82 pacientes tratados con cefepima y 91 con meropenem. La mayoría de ellos había estado internada

en servicios diferentes a la unidad de cuidados intensivos (59,8 % con cefepima y 52,7 % con meropenem). El 21,9 % de los tratados con cefepima y el 49 % de los tratados con meropenem, tuvieron consulta con un infectólogo, en tanto que en 47 % de los primeros y en 78 % de los segundos, se hizo cultivo o antibiograma. Las condiciones más frecuentemente tratadas con cefepima fueron las infecciones de vías respiratorias (32,5 %) y, con meropenem, las infecciones genitourinarias (34,8 %). Las tasas de éxito terapéutico fueron de 61,7 % para la cefepima y de 63,0 % para el meropenem.

Conclusiones. Este estudio aporta información sobre el desempeño terapéutico de dos antibióticos genéricos de uso hospitalario. No hubo reportes de falla terapéutica durante el periodo de estudio. En los casos en que no hubo respuesta al tratamiento, las causas frecuentes fueron las alteraciones farmacocinéticas, las condiciones clínicas desfavorables y la elección inadecuada del tratamiento antimicrobiano.

Prescripción

La aprobación de los tratamientos contra el cáncer se ha acelerado, pero ¿a qué costo? (*Cancer drug approvals are speedier, but at what cost?*) Ver en **Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas** 2018; 21(4), bajo **Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá**

Charles Bankhead

MedPage Today, 20 de junio de 2018

<https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/fdageneral/73602>

Traducido por Salud y Fármacos

Prevención y control del cáncer en el contexto de un enfoque integrado

WHA. Punto 15.6 del orden del día, 31 de mayo de 2017

El informe de esa reunión esta disponible en castellano en http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R12-sp.pdf

Los efectos secundarios de los antibióticos en niños ocasionan anualmente casi 70.000 visitas a emergencias (*Antibiotic side effects in kids lead to nearly 70,000 emergency room visits each year*)

Ryan Guinness

ABC News, 23 de agosto de 2018,

<https://abcnews.go.com/Health/antibiotic-side-effects-kids-lead-70000-emergency-room/story?id=57333935>

Traducido por Salud y Fármacos

En EE UU, los antibióticos se encuentran entre los medicamentos más recetados en pediatría, pero una nueva investigación muestra que a veces causan más daño que bien.

En un estudio apoyado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), los autores utilizaron estimaciones a nivel nacional del número de recetas de antibióticos emitidas a pacientes ambulatorios y los datos de una muestra representativa a nivel nacional de las visitas a las salas de emergencias, todo ello analizando el uso de antibióticos por parte de los menores de 19 años.

Entre 2011 y 2015, las reacciones y otros efectos secundarios a los antibióticos ocasionaron un estimado de 70.000 visitas anuales a emergencias. La mayoría de las visitas, 86%, fueron por reacciones alérgicas que oscilaron de leves, las más comunes (erupción, picazón) a moderadas y severas (anafilaxia, angioedema, hinchazón severa debajo de la piel).

El riesgo de acudir una visita a emergencias también varió según la edad del niño y el tipo de antibiótico. Los niños de dos años o menos tenían el mayor riesgo de sufrir un efecto secundario, y el 41% de las visitas involucraron a niños en este grupo de edad.

La amoxicilina y la amoxicilina y el sulfametoxazol / trimetoprim, son dos antibióticos que se prescriben con frecuencia, y fueron los que más efectos secundarios causaron entre los niños de nueve años o menos y entre los de 10 a 19 años, respectivamente.

"Para los padres y otros cuidadores de niños, estos hallazgos son un recordatorio de que si bien los antibióticos salvan vidas cuando se usan apropiadamente, los antibióticos también pueden dañar a los niños y solo deben usarse cuando es necesario", la autora principal Maribeth C. Lovegrove, MPH, División de Promoción de la Calidad en Salud, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, dijo en un comunicado de prensa. "Para los proveedores de atención médica, estos hallazgos son un recordatorio de que los efectos adversos de los antibióticos son frecuentes y pueden ser clínicamente significativos y consecuentes para los pacientes pediátricos".

Muchos antibióticos se prescriben en exceso

Según los CDC, casi una tercera parte, si no más, de las prescripciones pediátricas ambulatorias de antibióticos son innecesarias.

¿Por qué ocurre esto?

Investigaciones anteriores sugieren que los padres y cuidadores a menudo sobrestiman los beneficios de los antibióticos, por lo que desean y solicitan tratamientos con antibióticos. Los médicos se percatan de esas expectativas y, aunado a su preocupación por satisfacer a los padres / pacientes, pueden prescribir en exceso.

Si bien este estudio proporcionó una idea de la frecuencia con que los antibióticos causan efectos adversos, los autores advierten que es probable que subestimen el problema. Después de todo, el análisis solo incluyó los efectos secundarios que resultaron en una visita a la sala de emergencias.

El Dr. Michael Russo, especialista en enfermedades infecciosas pediátricas en el Hospital Infantil de Filadelfia, dijo a ABC News que estaba de acuerdo con ese análisis.

"Esta es solo la punta del iceberg", dijo Russo. "El estudio solo incluye a los niños que acudieron a la sala de emergencias, no a los que acudieron a un centro de atención de urgencias, al consultorio médico o que recibieron atención en casa".

Cómo prevenir el exceso de prescripción

Según los autores, los esfuerzos para reducir el exceso de prescripción de antibióticos se han centrado principalmente en enfatizar los beneficios a largo plazo de reducir la resistencia a los antibióticos en lugar de los riesgos de efectos secundarios a corto plazo.

Centrarse en la resistencia a los antibióticos podría no ayudar a cambiar el comportamiento prescriptivo, ya que la prescripción inapropiada y la resistencia a los antibióticos a menudo se perciben como problemas externos, causados por otros médicos. En cambio, estos autores piensan que centrarse en los riesgos inmediatos para pacientes individuales puede ser más efectivo.

"Al considerar los datos disponibles sobre los riesgos inmediatos para pacientes individuales, los médicos, los padres y los cuidadores pueden sopesar mejor los riesgos y beneficios del tratamiento con antibióticos", dijo Lovegrove.

Posibles próximos pasos

Un estudio reciente mostró que el 78% de los padres no recordaban que durante la última consulta al médico por una infección respiratoria aguda del niño se discutieran los posibles daños de los antibióticos.

Sin embargo, a la mayoría de los padres les hubiera gustado recibir esta información cuando se recetaron antibióticos. Según la investigación, la información sobre los efectos secundarios de los antibióticos podría ayudar a los padres y cuidadores a disminuir la demanda o las expectativas del tratamiento con antibióticos.

Russo dijo: "Espero que los pediatras, y todos quienes prescriben antibióticos a los niños, expliquen a los pacientes y a sus familias los posibles efectos adversos de los antibióticos. Debemos ser

selectivos de los antibióticos que prescribimos, y por cuanto tiempo los prescribimos".

Los autores esperan que la disponibilidad de datos detallados y representativos a nivel nacional sobre los riesgos de los antibióticos y las poblaciones de pacientes con mayor riesgo, los niños pequeños, pueda ayudar a los médicos a seguir reduciendo las recetas innecesarias.

"Creo que deberíamos usar este estudio como motivación para el diálogo continuo entre las familias y su proveedor de atención médica sobre cuándo un antibiótico es realmente necesario", dijo Russo.

Para obtener más información sobre las iniciativas para mejorar la prescripción de antibióticos, consulte el programa educativo "Esté atento a los antibióticos: uso inteligente, la mejor atención" de los CDC

(<https://www.cdc.gov/features/antibioticuse/index.html>) y la serie de recomendaciones "Elegiendo sabiamente" de la Fundación de la Junta Americana de Medicina Interna (<http://abimfoundation.org/what-we-do/choosing-wisely>).

La pastilla diaria de aspirina para prevenir infartos no siempre sirve

El Tiempo, 17 de septiembre de 2018

<https://www.eltiempo.com/vida/salud/la-aspirina-no-sirve-para-prevenir-infartos-dice-estudio-269640>

Varios ensayos clínicos de grandes proporciones han demostrado la eficacia de la aspirina para la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares, es decir, en personas con antecedentes de eventos coronarios o accidentes cerebrovasculares.

Sin embargo, no son pocas las personas sanas y de todas las edades que todos los días se toman una pastilla de 100 miligramos con la creencia de que este fármaco puede servirles también para prevenir infartos.

Tres estudios que acaban de ser publicados en 'The New England Journal of Medicine', a cargo, entre otros, de investigadores del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento de Estados Unidos, no tienen buenas noticias para ellos.

Del 2010 al 2014, los investigadores siguieron los datos de 19.114 personas, con un promedio de edad de 74 años y que no tenían enfermedad cardiovascular, demencia o discapacidad física. 9525 de los que se inscribieron fueron asignados aleatoriamente para recibir 100 miligramos de aspirina y 9589 un placebo vía oral.

Lo que encontraron fue que tras el seguimiento el uso del famoso fármaco no mostró diferencias mayores en indicadores de mortalidad, demencia o discapacidad física frente al placebo, e incluso hubo riesgo de hemorragia mayor para el primer grupo de personas de 70 años y más.

En concreto, la tasa de mortalidad, demencia o discapacidad física fue de 21,5 eventos por 1000 años-persona en el grupo de aspirina y 21,2 en el grupo placebo; la tasa de enfermedad

cardiovascular fue de 10,7 eventos por 1000 años-persona en el primero y 11,3 eventos por 1000 años-persona en el segundo; y la tasa de hemorragia en el tracto digestivo y el cerebro fue de 8,6 eventos por 1000 años-persona y 6,2 eventos por 1000 años-persona, respectivamente.

"El uso de aspirina en dosis bajas como estrategia de prevención primaria en adultos mayores resultó en un riesgo significativamente mayor de hemorragia y no resultó en un riesgo significativamente menor de enfermedad cardiovascular que el placebo", concluye uno de los estudios.

Una interpretación

El ácido acetilsalicílico es uno de los remedios más antiguos de la humanidad por su efecto antiinflamatorio y analgésico y se usa desde el siglo pasado como antiagregante plaquetario para prevenir los trombos en las arterias.

En el mundo cada día se consumen 216 millones de aspirinas, según la farmacéutica Bayer, y con esta cantidad se podría cubrir una superficie de 2,4 kilómetros cuadrados, es decir, algo más que la extensión del Principado de Mónaco.

Sin embargo, sus beneficios en prevención primaria, aquella que se debe hacer antes de cualquier infarto, han sido puestos en duda recientemente por los cardiólogos.

Especialmente, porque el uso en personas sanas representa un riesgo mayor de sangrado por el efecto antiplaquetario que cualquier acción preventiva, explica Luis Moya, presidente de la Liga Colombiana contra el Infarto y la Hipertensión.

En la prevención secundaria nadie niega los efectos beneficiosos de la aspirina, pues previene la reincidencia o progresión de los síndromes coronarios", deja en claro, pero no por eso se deben hacer invitaciones a consumir este medicamento, pues cada paciente es diferente, agrega.

"Si un paciente ha tenido un evento o tiene un riesgo elevado para tener un infarto es aconsejable la dosis baja de aspirina porque es más el beneficio que el riesgo", señala.

En ese sentido, el cardiólogo Efraín Gómez es enfático en recomendar que su uso y sus restricciones sean definidos siempre por el médico y no a voluntad de los pacientes. Su uso no se recomienda en personas con cualquier tipo de sangrado, enfermedades gastrointestinales, renales, durante el embarazo y en niños sin receta médica.

El impulso a la bedaquilina. (The bedaquiline boost)

Prasad R

The Hindu, 4 de septiembre de 2018

<https://www.thehindu.com/opinion/op-ed/the-bedaquiline-boost/article24857412.ece>

Traducido por Salud y Fármacos

Reemplazar los inyectables con bedaquilina mejorará los resultados del tratamiento de los pacientes con tuberculosos multidrogeresistente (TB-MDR).

Las "opciones de tratamiento" de los pacientes con TB-MDR están a punto de cambiar "dramáticamente" gracias a una comunicación reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En base a la evaluación de evidencia nueva, la OMS realizó un cambio importante al régimen de tratamiento de los pacientes con TB-MDR, que es resistente a al menos dos de los medicamentos de primera línea. Todos los inyectables deben reemplazarse con un régimen totalmente oral para tratar a los pacientes con TB-MDR, y el potente fármaco alternativo, la bedaquilina, se ha incluido en el régimen totalmente oral.

Los inyectables que se usan para tratar la TB-MDR pueden causar efectos adversos graves que hacen que los pacientes interrumpan el tratamiento a mitad de camino; la tasa de éxito del tratamiento para la TB MDR fue solo del 54% entre los pacientes que iniciaron el tratamiento en 2014. Por lo tanto, el reemplazo de los inyectables con bedaquilina aportará mejoras importantes en los resultados del tratamiento y en la calidad de vida de los pacientes.

Si bien las nuevas guías para el tratamiento de la TB-MDR se publicarán este año, la "comunicación rápida" emitida por la OMS pretende informar a los estados miembros que deben tomar "medidas inmediatas" para garantizar que los pacientes con TB-MDR reciben tratamiento según la evidencia más reciente sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos. Las guías provisionales de la OMS recomendaban que el medicamento se administrara a pacientes con TB-MDR solo como último recurso, ya que no se habían llevado a cabo ensayos clínicos a gran escala (Fase III) con bedaquilina. En los ensayos de fase IIb, se encontró que el fármaco era cardiotoxico y también hubo más muertes durante el ensayo. La revisión formal de las guías de la OMS de 2016 se debió a que había evidencia acumulada sobre la efectividad y seguridad de los medicamentos procedente de varios ensayos clínicos, estudios observacionales y la implementación programática de nuevos regímenes para tratar pacientes con TB-MDR.

Sudáfrica fue el primer país en ampliar el acceso a la bedaquilina. En junio, Sudáfrica dijo que la bedaquilina reemplazaría los inyectables para el tratamiento de todos los pacientes con TB-MDR. En julio, llegó a un acuerdo con Johnson & Johnson para reducir a la mitad el precio del medicamento, a US\$400 de aproximadamente US\$750, por tratamiento de seis meses. La compañía se ha comprometido a ofrecer el medicamento a US\$400 en India, más de un 50% más barato que el precio de US\$900 negociado con el gobierno hace dos años. Según el Informe Mundial sobre la TB de 2017 de la OMS, se estimaba que la India en 2016 tenía 84.000 nuevos casos de TB MDR resistente a la rifampicina, entre los notificados. En base a la primera prueba de sensibilidad de los medicamentos en casi 5.000 pacientes con TB (nuevos y previamente tratados) realizada en la India en 2014-2016, se encontró que el 6,19% eran multirresistentes. India ha estado recibiendo tratamientos gratuitos de bedaquilina (hasta el momento, 11.000) bajo el programa de acceso condicional de USAID, que finalizará el próximo año. Dado que el medicamento es cada vez más barato, y su eficacia y seguridad ahora están probadas, la India debería hacer rápidamente el cambio para tratar a todos los pacientes con TB-MDR con bedaquilina.

Ver las nuevas guías de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis multidrogo resistente
http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunication_MDRTB.pdf?ua=1&utm_source=STAT+Newsletters&utm_campaign=053c00c518-MR_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_8cab1d7961-053c00c518-149615549

Para llegar al meollo de la depresión no tratada (*Getting to the heart of untreated depression*)

David Wild

Pharmacy Practice News, 28 de agosto de 2018

<https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/08-18/Getting-to-the-Heart-of-Untreated-Depression/52354>

Traducido por Salud y Fármacos

Nuevos datos resaltan la necesidad de detectar y tratar el trastorno depresivo mayor (TDM) en los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV).

Los resultados de un análisis retrospectivo de las facturas de casi 6.700 pacientes con ECV y TDM, encontraron que solo el 24% de los que padecían ambas enfermedades recibían medicación para la depresión, y la mayoría de los tratados recibieron un tratamiento inadecuado. Descubrieron que los resultados de un tratamiento deficiente tenían tasas significativamente más altas de consultas ambulatorias y hospitalarias por todas las causas y por ECV, así como mayores costos.

El co-investigador Ruchit Shah, farmacéutico de Pharmerit International, dijo: "Lo que descubrimos nos permiten transmitir un mensaje claro para los médicos: hay que manejar adecuadamente la depresión de pacientes con ECV, ya que aumenta el riesgo de futuras consecuencias de ECV y eleva los costos económicos relacionados con ECV y otras causas".

El Dr. Shah, quien presentó los resultados en la reunión anual de la Academy of Managed Care Pharmacy Managed Care and Specialty Pharmacy de 2018 (póster I8), señaló que aproximadamente el 25% de los pacientes con ECV también tienen TDM (Stroke Res Treat 2013; 2013: 846732). doi: 10.1155 / 2013/846732).

También indicó que: "Si bien la American Heart Association recomienda la detección y el tratamiento de rutina de la depresión, en muchos casos, no se examinan o tratan adecuadamente a los pacientes con ECV", dijo.

Para reforzar el volumen de evidencia sobre el tema, el Dr. Shah y sus colegas de la industria y académicos analizaron retrospectivamente las facturas de 6.673 pacientes diagnosticados con infarto de miocardio o accidente cerebrovascular entre 2010 y 2015 que posteriormente recibieron un diagnóstico para el TDM. Los pacientes estaban registrados en la base de datos de facturaciones de Truven Health MarketScan. El Dr. Shah y sus colegas analizaron el período de 90 días después del diagnóstico de TDM para evaluar del tratamiento del TDM fue adecuado. Definieron una dosis adecuada como una dosis promedio de fluoxetina equivalente a al menos 20 mg al día para personas no ancianas y al menos 10 mg al día para pacientes ancianos, y consideraron que la duración del tratamiento era adecuada si las

facturas indicaban que el paciente había recibido la medicación para el TDM durante al menos 80% del periodo de 90 días.

Según los análisis, 1.568 de los 6.673 pacientes fueron tratados para el TDM durante el período de 90 días después de que fuera diagnosticado diagnóstico de TDM, y poco más del 40% de estos individuos recibieron lo que los investigadores consideraron atención médica adecuada. Aquellos que recibieron atención inadecuada tuvieron una tasa 14% más alta de hospitalización por todas las causas, sus estadías fueron 21% más prolongadas y también tuvieron una tasa 4% más alta de consultas ambulatorias por todas las causas, en comparación con los pacientes cuyo TDM se trató adecuadamente ($P < 0.05$ para todos).

La atención inadecuada se asoció con un 24% más de hospitalizaciones relacionadas con enfermedades cardiovasculares, un 17% más de visitas ambulatorias relacionadas con enfermedades cardiovasculares y un 13% más de visitas a emergencias relacionadas con enfermedades cardiovasculares ($P < 0,05$ para todos).

Los costos de la hospitalización relacionada a ECV y los costos ambulatorios tanto generales como específicos por ECV también fueron significativamente más altos entre los pacientes que no fueron tratados adecuadamente con medicamentos (ver Cuadro).

Costos de atención médica para pacientes con ECV y depresión (en US\$)

	Tratados adecuadamente	Tratados inadecuadamente
Costo medio de la hospitalización por ECV	17.756	21.485
Costos de tratamiento ambulatorio (total)	2.055	2.820
Costo de tratamiento ambulatorio por ECV	434	520

"Además de tener importancia clínica, estos hallazgos enfatizan la rentabilidad de tratar adecuadamente el TDM en los pacientes con ECV", dijeron los investigadores.

Advertencias de estudio

Brent Reed, PharmD, BCPS-AQ Cardiology, profesor asociado de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Maryland y especialista clínico farmacéutico en el Centro Médico de la Universidad de Maryland, en Baltimore, comentó que el estudio subraya la necesidad de monitorear de cerca a esta población de pacientes de alto riesgo con ECV y TDM. Sin embargo, dijo que varias limitaciones metodológicas eliminan la fuerza de los hallazgos. Por ejemplo, los autores definieron el tratamiento adecuado de la depresión como la administración de fármacos antidepresivos, pero una definición más precisa sería el control clínico real de los síntomas depresivos.

"Este estudio tampoco tuvo en cuenta a los pacientes que podrían haber recibido farmacoterapia de combinación y psicoterapia, que ha demostrado ser más eficaz que cualquiera de las dos estrategias", comentó el Dr. Reed, quien no participó en el estudio.

Además, señaló, los autores no controlaron otros posibles factores de riesgo y variables de confusión que aumentaron las posibilidades de hospitalización y visitas a urgencias. "Por ejemplo, los pacientes que han tenido un infarto de miocardio tienen un mayor riesgo de arritmias y, por lo tanto, pueden haber recibido dosis más bajas de antidepresivos porque algunos están relacionados con la prolongación del QTc", dijo el Dr. Reed.

En respuesta a los comentarios del Dr. Reed, el Dr. Shah dijo que su equipo trató de explicar las diferencias de base entre los grupos tratados de manera adecuada e inadecuada mediante la realización de análisis de puntaje de propensión que controlaba varias variables. Sin embargo, los factores clínicos, como la prolongación de QTc, no se reflejan en los datos de las facturas.

"Quizás futuros estudios deberían mirar las historias de los pacientes para obtener información sobre un conjunto más completo de variables clínicas, como la gravedad de la depresión, la prolongación del QTc y los tratamientos no farmacológicos", dijo.

El Dr. Shah también señaló que la definición de "atención adecuada" que utilizó su equipo se ha empleado en investigaciones anteriores (Medical Care 2004; 42 [6]: 522-531).

Guía para la deprescripción de benzodiazepinas para el tratamiento del insomnio

Mateu Seguí, 22 de mayo de 2018

<http://borinot-mseguid.blogspot.com/2018/05/guia-para-la-deprescripcion-de-22.html>

Hoy traemos aquí una Guía de Práctica Clínica (GPC) distinta, no es sobre una enfermedad crónica, o sobre un factor de riesgo cardiovascular... si no de una dependencia farmacológica fomentada y mantenida por los mismos profesionales, se trata de la dependencia a las benzodiazepinas (BDZ) en su utilización en el tratamiento del insomnio.

El insomnio es una de las quejas más frecuentes en la Atención Primaria (AP) consistente en la dificultad en iniciar el sueño (insomnio de conciliación) o de mantenerlo (insomnio de madrugada) acompañado habitualmente de una repercusión o un empeoramiento de las actividades diarias.

Sin embargo, las principales GPC en geriatría y las recomendaciones en este caso (GPC canadiense) de la Canadian Geriatrics Society y de la Canadian Academy of Geriatric Psychiatry Choosing Wisely... alientan evitar las BDZ en el tratamiento del insomnio y solo utilizarlas cuando otros tratamientos no farmacológicos han fracasado. Y de prescribirlas, hacerlo durante el menor tiempo posible.

Las BZD por su parte, son agonistas del receptor del ácido γ -aminobutyrico tipo A, utilizadas por sus efectos sedantes, para controlar la ansiedad, y para inducir o mantener el sueño, pero que si se utilizan durante largo tiempo pierden su efecto sedativo (cambia físicamente el receptor) manteniendo sus efectos indeseables sobre la memoria.

La utilización de las BZD incluido la zopiclona y el zolpidem es frecuente a partir de una cierta edad (30% en instituciones y un

15% en la comunidad) para el tratamiento del insomnio; sin embargo, los estudios muestran como su efectividad se circunscribe al corto plazo, entre un día a 6 semanas en la mejoría de la latencia de inicio del sueño (4 minutos) y en una hora de sueño adicional. Por contra, las BZD pueden producir una dependencia física y psicológica con otros efectos secundarios como caídas, fracturas, accidentes de tráfico... y alteraciones cognitivas en personas mayores.

Para la realización de esta GPC se hizo una búsqueda de la evidencia disponible utilizando un proceso sistemático según metodología de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) sobre ensayos clínicos (ECA) que abordaran el tema de la deprescripción de las BDZ para el tratamiento del insomnio, así como aquellos que abordaran el tema de los daños producidos por el uso continuado de las BZD y las preferencias del paciente y sus implicaciones. El sistema GRADE de gradación de la evidencia se utilizó para generar las recomendaciones.

Según ésta, recomienda ofrecer a los pacientes ≥ 65 años un proceso de deprescripción (disminución lenta) de las BZD independiente de la duración de su utilización y se sugiere también recomendar ésta deprescripción y de modo lento en adultos entre 18-64 años que utilizan las BZD durante más de 4 semanas.

Estas recomendaciones se aplican a pacientes que utilizan las BZD para el tratamiento del insomnio (primario) o insomnio comórbido en donde las comorbilidades subyacentes pueden manejarse de manera efectiva. Pero no se pueden aplicar en otras alteraciones del sueño o situaciones de ansiedad sin tratamiento, depresión u otras condiciones de salud mental o física que pueden ser causa o pueden agravar el insomnio.

Para la fase de deprescripción se recomienda utilizar un algoritmo de actuación con controles cada 1-2 semanas en el que se abordaran los síntomas de abstinencia en forma de insomnio, ansiedad, irritabilidad, sudoración, sintomatología intestinal, así como las mejorías detectadas en la cognición, alerta, sedación matutina.

Concluyen que el tratamiento del insomnio con BZD está asociado con una eficacia a corto plazo (alrededor de 4 semanas) y con efectos secundarios que se prolongan más allá de su consumo (efectos sobre la memoria), de ahí que sea necesaria su deprescripción y que la reducción gradual de estos fármacos mejora las tasas de abandono cuando se compara con el comportamiento habitual en la consulta del médico y todo ello sin efectos secundarios importantes. Para ello proveen de un algoritmo de ayuda a la decisión con información específica para el paciente.

Referencias

Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson R, Ma A, Farrell B. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2018 May; 64 (5):339-351.

Deprescribing guidelines for the elderly
www.open-pharmacy-research.ca/research-projects/emerging-services/deprescribing-guidelines

Nicola M. Parry. Deprescribing Benzodiazepines: New Primary Care Guidelines Issued. *Medscape News*. May 15, 2018

NICE no apoya el uso de Perjeta (Roche) después de la cirugía por cáncer de mama (NICE stands firm on 'no' vote for Roche's Perjeta in postsurgery breast cancer)

Carly Helfand |

FiercePharma, 20 de agosto de 2018

<https://www.fiercepharma.com/pharma/nice-stands-by-no-vote-for-roche-s-perjeta-postsurgery-breast-cancer>

Traducido por Salud y Fármacos

En junio, el organismo de control de costos de Inglaterra se negó a recomendar Perjeta de Roche para después de la cirugía de pacientes con cáncer de mama. Y mantiene esa decisión.

En una nueva guía, el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE), una vez más, se negó a respaldar el medicamento para el uso rutinario del NHS, citando "incertidumbre sobre su eficacia clínica" en el entorno adyuvante.

"La supervivencia general es muy probable que esté sobreestimada", agregó, lo que significa que las "estimaciones de costo-efectividad" de Roche son "inverosímiles".

Esa opinión no es la que esperaba el gigante farmacéutico suizo. Cuenta con Perjeta y otros medicamentos más nuevos, como Ocutus, para la esclerosis múltiple y el producto de inmunoncología Tecentriq, para contrarrestar el avance de los biosimilares que desafían a los productos que más redituaban a Roche, incluyendo Herceptin y Avastin.

Y Roche también ha tenido éxito en cambiar la opinión en NICE, incluso en lo que concierne a Perjeta. En noviembre de 2016, después de años de rechazos, NICE finalmente dio el visto bueno a Perjeta para administrarlo en combinación con Herceptin y docetaxel para tratar el cáncer de mama en etapa temprana.

Roche aún tiene tiempo de cambiar su más reciente indicación. A mediados de octubre se realizará la tercera reunión del comité de evaluación. Pero la compañía podría tener que rebajar mucho el precio de Perjeta si quiere ver un cambio de opinión.

Mientras tanto, NICE no es la única agencia que no se ha visto muy impresionada por los datos sobre el uso del medicamento después de la cirugía. Cuando la compañía dio a conocer los resultados en la reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica del año pasado, y luego cuando Perjeta obtuvo la aprobación de la FDA, los observadores y analistas de la industria dijeron que la evidencia era "débil".

Información distorsionada sobre medicamentos para la presión arterial: por qué un grupo está tratando de depurar la literatura (A distorted record on blood pressure drugs: Why one group is trying to clean up the literatura) Ver en Boletín Fármacos: Ética, Derecho y Ensayos Clínicos 21(4) bajo Ética en Integridad de la Ciencia y de las publicaciones
Retraction Watch, 23 de mayo de 2018

<https://retractionwatch.com/2018/05/23/a-distorted-record-on-blood-pressure-drugs-why-one-group-is-trying-to-clean-up-the-literature/>

Traducido por Salud y Fármacos

Vacunas. ¿Es injusto deshacerse de las familias que dudan sobre las vacunas? Definitivamente... pienso. (*Is firing vaccine-hesitant families unfair? Definitely...I think*).

Clay Jones

Sciences Based Medicine, 1 de junio de 2018

<https://sciencebasedmedicine.org/is-firing-vaccine-hesitant-families-unfair-definitely-i-think/>

Traducido por Salud y Fármacos

Históricamente, la posición oficial de la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) para desestimar a las familias que rechazaban las vacunas fue, bueno, no lo haga. Las políticas de AAP no son vinculantes, por supuesto, y muchas clínicas pediátricas se deshicieron de estas familias. Pero la Academia tiene mucho peso, y la decisión de prohibir la política de deshacerse de las familias fue al menos consistente con el triste hecho de que la AAP permite que los pediatras antivacunas sigan siendo miembros de buena reputación. Pero ese es otro tema.

Posición actualizada de la AAP sobre el manejo de familias que dudan de las vacunas

En septiembre de 2016, la AAP emitió un informe clínico, "Cómo contrarrestar a los que dudan de las vacunas", que analizó las diversas razones que dan los padres para rechazar las vacunas y cómo abordarlas. Es un buen resumen del problema, que incluye algunos antecedentes históricos, y yo aprecio especialmente como manejan al conjunto de padres que dudan. Señalan que solo el 3% rechazan todas las vacunas, y que la mayoría de los que dudan aceptan algunas o incluso todas. Se puede llegar a la mayoría con información precisa, presentada de forma reflexiva, respetuosa, sin confrontaciones, pero personalizada. No es útil separar a todos en dos grupos: pro o anti-vacuna.

La última sección del informe abordó específicamente el tema de si hay que expulsar a las familias que rechazan algunas o todas las vacunas. Reconoce algunas de las consideraciones éticas involucradas en la decisión de expulsar estas familias o de mantenerlas en la clínica. También señala que no hay datos publicados sobre si expulsar a las familias es efectivo o no para lograr que eventualmente acepten las vacunas, sin embargo, hay informes anecdóticos de que puede funcionar cuando otros esfuerzos hayan fracasado.

Es importante tener en cuenta, y esto se discute en el informe clínico de la AAP, que independientemente de las razones por las que se expulsa a un paciente de una clínica, existen leyes estatales vigentes para evitar la expulsión. En general, se debe brindar asistencia a las familias para que les presten atención en otro lugar y un tiempo razonable para lograrlo. Señalan, correctamente, que hay situaciones en las que expulsar a pacientes es inadecuado, aunque sea una opción legalmente viable, como cuando un pediatra trabaja en un lugar donde no hay otros profesionales calificados.

El informe concluye su sección sobre el manejo de los pacientes con un gran cambio respecto a las versiones anteriores: La decisión de deshacerse de una familia que continúa rechazando la inmunización no debe tomarse a la ligera, ni debe tomarse sin considerar y respetar las razones de los padres. Sin embargo, para el pediatra individual, expulsar a las familias que rechazan la vacunación puede ser una opción aceptable. En todos los entornos clínicos, la coherencia, la transparencia y la apertura con respecto a la conducta a adoptar en el manejo de las vacunas es importante.

Pero ¿es justo para otros proveedores de servicios y de la comunidad deshacerse de estas familias?

En el último número de *JAMA Pediatrics* hay un artículo de opinión, tres médicos éticistas discuten si es justo deshacerse de las familias que dudan de las vacunas. Se preocupan por la erosión de la "solidaridad profesional" porque los pediatras en realidad están bastante divididos sobre el tema. Ciertamente sé que esto es verdad.

(Desde una perspectiva personal, me opongo firmemente a deshacerme de los pacientes por la única razón de que dudan de la vacuna o incluso la rechazan flagrantemente. Creo que está mal, y si bien no hay pruebas, estoy bastante seguro de que hacerlo no mejorará las tasas de vacunación. Creo que es una práctica perjudicial y éticamente cuestionable. Sin embargo, esta publicación no es realmente sobre mis opiniones)

Los autores se centran específicamente en una justificación que con frecuencia esgrimen los pediatras que rechazan a las familias que dudan de las vacunas: los niños que no están inmunizados adecuadamente aumentan el riesgo de que otros pacientes de la clínica adquieran una enfermedad prevenible por vacunación. Esto parece satisfacer la obligación de un pediatra de proporcionar un entorno seguro para sus pacientes. Pero, señalan, esto simplemente cambia el riesgo para los pacientes en otras clínicas. También es probable que aumente el riesgo para la comunidad.

Si cada vez hay menos pediatras o médicos de medicina familiar en una comunidad que no rechacen a las familias que dudan de las vacunas, o si las familias indecisas se ven obligadas a recurrir a una atención menos basada en la ciencia, estos niños parcialmente o no inmunizados pueden comenzar a agruparse. Esto aumentaría el riesgo de brotes en caso de aparición de sarampión o alguna otra enfermedad prevenible por vacunación. Esto podría aumentar la carga de riesgo para los pacientes de proveedores de servicios de salud bien intencionados que se sienten cómodos promoviendo la vacunación y para la comunidad. Y debido a que estas discusiones pueden ser "agotadoras emocional y cognitivamente", y con frecuencia resultan en inversiones de tiempo y recursos adicionales no compensados, las políticas que llevan a deshacerse de pacientes también pueden cambiar injustamente la carga financiera y de salud mental.

Los pediatras deben tener en cuenta la salud no solo de sus pacientes personales, sino también de la comunidad en general, especialmente de los niños. Promover prácticas de inmunización oportunas es solo una de las muchas estrategias que utilizamos en salud pública. Por lo general, nuestro enfoque para administrar servicios médicos pediátricos logra ambos fines, pero estas

políticas de rechazo pueden llevarnos a incumplir nuestro compromiso con la comunidad. Los autores del artículo de opinión de JAMA Pediatrics argumentan que rechazar a las familias que dudan de las vacunas tampoco es éticamente acertado por esta razón, y les preocupa que la posición actualizada de la AAP no sea compatible con su compromiso con la salud pública y la solidaridad profesional.

Conclusión: No hay respuestas fáciles con respecto a los padres que dudan de las vacunas

En mi opinión, existen mejores razones para cuestionar la conveniencia de rechazar a una familia que duda de la vacuna en una clínica pediátrica. Pero estoy de acuerdo con los autores del artículo de JAMA Pediatrics en que probablemente sea un poco injusto para otros pediatras y sus pacientes, y que puede aumentar el riesgo para la comunidad. Afortunadamente, las tasas de vacunación en EE UU siguen siendo altas, y el riesgo de brotes graves de enfermedades peligrosas es bajo para los pacientes de cualquier clínica. Pero el riesgo es real y no puede ser ignorado. Este es un tema complejo y estoy seguro de que no hay respuestas fáciles.

Vitamina D: Sin beneficios para el embarazo, ni el crecimiento fetal o infantil (*Vitamin D no benefit in pregnancy for fetal or infant growth*)

Nancy A. Melville

Medscape, 13 de agosto de 2018

<https://www.medscape.com/viewarticle/900583>

Traducido por Medscape

Editado por Salud y Fármacos

Incluso en una población de mujeres con deficiencia de vitamina D, la suplementación a dosis altas de esta vitamina desde la mitad del embarazo hasta el parto y 6 meses después del parto no muestra beneficios en cuanto a las medidas de crecimiento fetal o infantil frente a la suplementación prenatal, o un placebo, según un estudio que incluye a más de 1.100 mujeres y sus recién nacidos [1]

"La administración de suplementos de vitamina D a mujeres durante la última mitad del embarazo y en el periodo posparto mejoró los marcadores bioquímicos de la vitamina D y redujo el riesgo de su deficiencia. Como era de esperarse, incluso en dosis superiores a las convencionales no tiene efectos en el crecimiento infantil hasta el primer año de edad", dijo a Medscape Noticias Médicas el Dr. Daniel Roth, Ph. D., autor principal, profesor adjunto en los departamentos de pediatría y ciencias nutricionales de la University of Toronto, en Toronto, Canadá.

Los resultados del ensayo de uso de vitamina D para el crecimiento infantil ([MDIG](#)) se publicaron en la edición del 9 de agosto en *The New England Journal of Medicine* [1].

En el estudio aleatorizado, doble enmascaramiento, controlado con placebo, el Dr. Roth y sus colaboradores aleatorizaron a mujeres embarazadas en Bangladesh, donde una gran proporción de ellas tiene deficiencia de vitamina D, a uno de los cinco grupos de estudio.

Al evaluar 1.164 neonatos al año de edad, que representan el 89,5% de los 1.300 embarazos del estudio, los autores no

encontraron diferencias significativas entre los grupos en términos del resultado primario (el puntaje z de estatura para la edad de los infantes al año), de acuerdo con los estándares de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la Salud.

Además de no encontrar diferencias en el crecimiento fetal o infantil con cualquiera de los regímenes de vitamina D en comparación con el grupo de placebo, los resultados tampoco mostraron diferencias significativas entre los grupos en términos de los resultados del parto o la morbilidad.

"Debido a la falta de evidencia, la Organización Mundial de la Salud no ha recomendado la administración de suplementos de vitamina D de rutina durante el embarazo", explicó el Dr. Roth.

"Concluimos que los hallazgos actuales respaldan esta posición, incluso en comunidades donde la deficiencia de vitamina D y la restricción del crecimiento fetal-infantil son endémicas".

Aun con deficiencia, se esperaban algunos beneficios.

En Bangladesh, aproximadamente un tercio de los recién nacidos son pequeños para la edad gestacional, y el 36% de los menores de 5 años presenta retraso en el crecimiento. Por lo tanto, el 64% de las mujeres embarazadas en la población de estudio se consideró como deficiente en vitamina D al inicio del estudio (definida como concentración sérica de la 25-hidroxivitamina D < 30 nmol/l), existían expectativas sobre los beneficios de incrementar sus niveles séricos a un rango normal.

"En general, con intervenciones de los micronutrientes, esperamos que los beneficios de la suplementación sean más evidentes en personas que son deficientes al inicio del estudio o en comunidades donde la deficiencia es común", dijo el Dr. Roth.

Un grupo de mujeres no recibió vitamina D prenatal ni posparto (grupo de placebo). Tres grupos recibieron suplementos prenatales en las siguientes dosis: 4.200 UI (grupo prenatal 4.200), 16.800 UI (grupo prenatal 16.800) y 28.000 UI (grupo prenatal 28.000). El quinto grupo recibió suplementos prenatales, así como 26 semanas de suplementos posparto con 28.000 UI (grupo con 28.000 prenatal y posparto).

Los puntajes z promedio de estatura para la edad entre los niños fueron -0,93 en el grupo de placebo; -1,11 en el grupo prenatal 4.200; -0,97 en el grupo prenatal 16.800; -1,06 en el grupo prenatal 28.000; y -0,94 en el grupo prenatal y posparto 28.000 ($p = 0,23$ en todos los grupos).

"En general, no hubo ningún efecto de la vitamina D sobre el crecimiento infantil en esta población", dijo el Dr. Roth.

Estos resultados parecen confirmar estudios previos sobre la administración de suplementos de vitamina D en el embarazo y "no respaldan la hipótesis de que la vitamina D en la segunda mitad del embarazo es un factor determinante para el tamaño del recién nacido", afirman él y sus coautores.

Además, en análisis secundarios, no observaron ningún beneficio en el crecimiento infantil para el subgrupo de participantes con una alta deficiencia de vitamina D (concentración materna inicial de la 25-hidroxivitamina D < 30 nmol/l).

La administración de suplementos de vitamina D tuvo los efectos esperados sobre las concentraciones séricas de la 25-hidroxivitamina D y calcio en el suero materno e infantil, la excreción urinaria de calcio en la madre y las concentraciones de la hormona paratiroidea materna. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos entre los grupos, con la excepción de una mayor tasa de hipercalcemia entre las mujeres que recibieron la dosis más alta.

"Los efectos sobre el crecimiento fetal e infantil estaban ausentes, a pesar de los efectos dosis-respuesta entre la vitamina D y las concentraciones séricas de la 25-hidroxivitamina D, la hormona paratiroidea y el calcio, y la relación calcio/creatinina en orina", concluyen los autores.

Y como se informó anteriormente en un metanálisis, no se observaron reducciones en la incidencia de nacimientos prematuros con la administración de suplementos en el estudio.

Mecanismos que se piensa afectan el embarazo

La vitamina D puede influir potencialmente en el crecimiento fetal y postnatal como resultado de sus efectos en los procesos de absorción del calcio, la expresión de la hormona paratiroidea, el metabolismo del fosfato, la función de la placa de crecimiento y la regulación del factor de crecimiento tipo insulina, explican los autores.

Los metanálisis previos han sugerido potenciales beneficios de la vitamina D en el crecimiento fetal; sin embargo, los autores notaron que tendían a tener limitaciones metodológicas.

En un estudio previo, los autores del presente estudio encontraron aumentos en el crecimiento lineal posnatal temprano entre los bebés nacidos de mujeres que recibieron 35.000 UI de vitamina D semanales en el tercer trimestre del embarazo, en comparación con las que no recibieron [2].

Sin embargo, señalan que ese estudio, y otro en el Reino Unido que tuvo resultados similares, fueron relativamente pequeños, con menos de 135 participantes, además de tener otras limitaciones.

Aunque a las mujeres en todos los grupos del estudio actual se les ofreció hierro, ácido fólico y calcio como suplementos de rutina, el Dr. Roth señaló que es posible que las mujeres pudieran haber carecido de otros micronutrientes importantes para el crecimiento fetal e infantil.

El estudio recibió el apoyo de la Fundación Bill y Melinda Gates. Los autores han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

Referencias

1. Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, Gernand AD, y cols. Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation and Infant Growth. *N Engl J Med.* 9 de agosto, 2018;379(6):535-546. doi: 10.1056/NEJMoa1800927. PMID: 30089075.
2. Roth DE, Perumal N, Al Mahmud A, Baqui AH. Maternal vitamin D3 supplementation during the third trimester of pregnancy: effects on infant growth in a longitudinal follow-up study in Bangladesh. *J Pediatr.* dic 2013;163(6):1605-1611.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.030. PMID: 23998516.

La supercomputadora Watson de IBM recomendó tratamientos contra el cáncer "inseguros e incorrectos", muestran los documentos internos (IBM's Watson supercomputer recommended 'unsafe and incorrect' cancer treatments, internal documents show)

Casey Ross, Ike Swetlitz

Statnews, 25 de julio de 2018

<https://www.statnews.com/2018/07/25/ibm-watson-recommended-unsafe-incorrect-treatments/> (requiere suscripción)

Traducido por Salud y Fármacos

Los documentos internos de IBM muestran que su supercomputadora Watson a menudo arroja consejos erróneos para el tratamiento del cáncer, y que los médicos especialistas y los clientes de la compañía identificaron "múltiples ejemplos de recomendaciones de tratamiento inseguras e incorrectas", mientras IBM promocionaba el producto a hospitales y médicos de todo el mundo.

Los documentos (juegos de diapositivas presentadas el verano pasado por el jefe adjunto de salud de IBM Watson Health) atribuyen gran parte de los problemas a la capacitación de Watson por los ingenieros de IBM y los médicos del famoso Memorial Sloan Kettering Cancer Center. El software se construyó con un pequeño número de casos de cáncer "sintéticos", o pacientes hipotéticos, en lugar de datos reales de pacientes. Las recomendaciones para cada tipo de cáncer se basaron en la experiencia de unos pocos especialistas, dicen los documentos, en lugar de usar "guías o evidencia".

STAT ha visto partes de esas dos presentaciones, las de junio y julio de 2017. En ese momento, se compartieron ampliamente con la administración de la división de Watson Health de IBM. Los documentos contienen evaluaciones mordaces de Watson for Oncology por parte de los clientes y concluyen que las recomendaciones "a menudo inexactas" generan "cuestionamientos serios sobre el proceso de creación de contenido y la tecnología subyacente".

IBM no ha reconocido públicamente las deficiencias del software, que utiliza algoritmos de inteligencia artificial para recomendar tratamientos para pacientes individuales. Por el contrario, los principales ejecutivos de la compañía dijeron a los clientes y a otros, que los consejos que Watson for Oncology aporta a los médicos se basan en datos de pacientes reales, y que había recibido elogios casi universales de médicos de todo el mundo.

Deborah DiSanzo, gerente general de IBM Watson Health, dijo a STAT en una entrevista realizada en junio de 2017: "A los médicos les gusta. Los médicos me dijeron: si me lo quitara ahora, tendría una revuelta".

Hace dos meses, John Kelly, vicepresidente senior de la división de soluciones para conocimiento de IBM, que incluye a Watson, dijo en un evento de IBM que Watson: "ha ingerido todos los datos de Memorial Sloan, pacientes históricos y resultados". Y en otro evento en abril, dijo que Watson for Oncology está "yendo fabulosamente".

"Es fundamental que todos los involucrados sepan qué datos se utilizaron", agregó Kelly, haciéndose eco de los comentarios del CEO de IBM, Ginni Rometty, de septiembre de 2017 quien dijo: "Debes ser transparente sobre estas cosas porque eso es importante en estas decisiones".

STAT publicó por primera vez una investigación sobre los problemas de Watson for Oncology en septiembre pasado, informando que no estaba cumpliendo con las expectativas de la compañía y que estaba generando quejas de médicos de todo el mundo porque a menudo sus recomendaciones no eran adecuadas para los pacientes de sus países. Consecuentemente, IBM empañó su reputación en el creciente mercado global de herramientas que utilizan inteligencia artificial para mejorar la atención del cáncer, un sector que es una de las principales prioridades para IBM y que podría valer miles de millones de dólares.

Pero estos nuevos documentos revelan que los problemas eran más serios y sistémicos, y que los ejecutivos de IBM sabían que el producto estaba generando recomendaciones inexactas que estaban en desacuerdo con las pautas de tratamiento nacionales, aunque no se menciona que los pacientes realmente sufrieran daños. Los documentos también establecen que los estudios que IBM realizó sobre el software, cuyos hallazgos se presentaron como evidencia de la utilidad del sistema, se diseñaron para generar resultados favorables.

El Dr. Andrew Norden, oncólogo y jefe adjunto de salud, presentó los documentos antes de dejar IBM Watson Health en agosto pasado. Los documentos muestran que, mientras los ejecutivos de IBM alababan públicamente el producto, escuchaban los comentarios ásperos de los clientes. Incluso los médicos de los hospitales que ayudaban a promover el producto les decían en privado a los ejecutivos de IBM que no era útil para tratar a los pacientes.

Según los documentos, un médico del Hospital Jupiter en Florida dijo a ejecutivos de IBM "Este producto no sirve para nada". "Lo compramos para marketing y con la esperanza de que ustedes lograrían su cometido. En la mayoría de los casos no podemos usarlo".

IBM defendió su software Watson for Oncology y dijo en un comunicado a STAT: "Aprendemos y mejoramos Watson Health en base a la retroalimentación continua de los clientes, la nueva evidencia científica y los nuevos tipos de cáncer y alternativas de tratamiento. Esto incluye 11 versiones de software para mejorar su funcionalidad durante el año pasado, incluyendo las guías nacionales para los cánceres que van desde el colon hasta el cáncer de hígado".

Dijo que Watson for Oncology está capacitado para ayudar a tratar 13 cánceres, y lo utilizan 230 hospitales de todo el mundo.

Caitlin Hool, portavoz de Memorial Sloan Kettering, dijo en una declaración que los documentos internos que critican la capacitación y el desempeño del sistema, reflejan "la naturaleza robusta del proceso" de creación y despliegue del producto en la atención clínica. Hool dijo que el centro del cáncer está trabajando continuamente con IBM para mejorar la precisión y amplitud de las recomendaciones del sistema.

"La seguridad del paciente es de suma importancia", dijo Hool. "Si bien Watson for Oncology ofrece opciones de tratamiento seguras, las decisiones de tratamiento requieren, en última instancia, la participación y el criterio clínico del médico tratante... Ninguna tecnología puede reemplazar a un médico y su conocimiento sobre su paciente. Hasta este momento, la herramienta tampoco es equivalente a la atención del cáncer brindada en MSK".

Norden se negó a comentar, enviando un correo electrónico a STAT: "Como saben, ya no soy empleado de IBM Watson Health y, por tanto, no puedo hablar de IBM ni de su negocio".

Jupiter Medical Center no respondió a las solicitudes de comentarios.

En 2012, IBM estableció un acuerdo con Memorial Sloan Kettering para entrenar a Watson para ayudar a tratar a los pacientes con cáncer, y unos años más tarde comenzó a vender el producto en Asia, a pesar de que solo había sido capacitado en unos pocos cánceres.

Las presentaciones de Norden revelan una serie de supuestas fallas en los métodos de capacitación, incluyendo el hecho de que se utilizaron pocos casos, cuyo número dice que se "determinó sin aportes estadísticos" y las diferencias entre los tratamientos de MSK y las guías estándar. También señalan que Watson for Oncology tardó en adaptarse a los nuevos hallazgos de investigación y a los cambios en las guías de tratamiento.

El documento del 27 de julio indicaba que la capacitación y la efectividad del producto se vieron socavadas por la "insuficiencia de los casos utilizados en la capacitación". Dijo que uno o dos médicos capacitaron al sistema para dar recomendaciones de tratamiento para cada tipo de cáncer y que los casos eran "sintéticos", lo que significa que fueron ideados por médicos de MSK y no eran pacientes reales.

Los médicos y los ingenieros de IBM compilaron los casos sintéticos para exponer a Watson for Oncology a escenarios clínicos, a diferencia de los registros reales de los pacientes que recibieron tratamiento en el hospital. Esto significaba que las recomendaciones de Watson estaban basadas en las preferencias de tratamiento de los médicos, no en el análisis de aprendizaje automático de casos en pacientes reales.

Según la presentación, los métodos de capacitación y los consejos de Watson provocaron fuertes quejas de los médicos, lo que contribuyó a la insatisfacción de los clientes y a la preocupación de los médicos. También declaró que las recomendaciones de Memorial Sloan Kettering se desviaron de las pautas publicadas por el National Comprehensive Cancer Network, que con frecuencia se usa como referente para recomendaciones de tratamiento, y en algunos casos reflejaron una "interpretación no convencional de la evidencia".

La presentación citó como ejemplo la recomendación de Watson de que un hombre de 65 años con cáncer de pulmón recién diagnosticado y evidencia de hemorragia grave recibiera quimioterapia combinada y un medicamento llamado bevacizumab. El bevacizumab, que se vende con el nombre de marca Avastin, lleva una advertencia de "caja negra" porque

puede provocar una "hemorragia grave o fatal" y no debe administrarse a pacientes que presenten sangrado grave.

"Caramba", dijo el Dr. Eric Topol, director del Instituto de Ciencia Traslacional de Scripps, a STAT al enterarse del error. "Cada vez que tienes un algoritmo que hace una recomendación peligrosa, es extremadamente preocupante. Quiero decir, la idea general es que los algoritmos mejoran la seguridad y la calidad".

En su declaración, Memorial Sloan Kettering dijo que cree que la recomendación sobre el cáncer de pulmón citada en la presentación era parte de las pruebas del sistema de IBM, y no afectaron a un paciente real. "Esta es una distinción importante y subraya la importancia de las pruebas y el hecho de que la herramienta pretende complementar, no reemplazar, el juicio clínico del médico tratante", dice la declaración.

El centro de cáncer también dijo que, en 2014, cuando Watson for Oncology aún estaba en desarrollo, los casos de pacientes históricos se usaron inicialmente para entrenar el sistema. Pero IBM determinó que los casos sintéticos, diseñados para ser representativos de cohortes de pacientes reales de MSK eran más adecuados para el desarrollo de Watson for Oncology.

"La velocidad con la que han cambiado los estándares de atención requiere un enfoque más dinámico que el que pueden proporcionar los datos históricos, porque los casos históricos no reflejan necesariamente los estándares más actualizados de atención", dijo la declaración de MSK. "Los casos sintéticos también permiten incluir diversas opciones de tratamiento en las recomendaciones de Watson for Oncology, en lugar de un enfoque más restringido de cómo los pacientes individuales fueron tratados en MSK".

Pero la información del producto publicada en el sitio web de IBM y fechada el 15 de febrero de 2017, implica que Watson continúa recibiendo capacitación con datos reales de pacientes. Afirma que Watson for Oncology "analiza los datos de los pacientes en comparación con miles de casos históricos y conocimientos extraídos de miles de horas de estudio de médicos y analistas del Memorial Sloan Kettering".

La presentación de julio de 2017 muestra el número de casos utilizados para capacitar a Watson hasta esa fecha para ocho cánceres diferentes; van desde 635 casos para el cáncer de pulmón hasta 106 para el de ovario.

Los expertos en inteligencia artificial dijeron a STAT que la descripción de la capacitación realizada por IBM y el número de médicos y pacientes involucrados plantea dudas sobre si es transparente con los usuarios sobre la fuente y el valor de las recomendaciones de Watson.

Nigam Shah, profesor asociado de medicina y ciencia de datos biomédicos de la Universidad de Stanford comentó: "Lo que es un poco engañoso es que a todos nos hicieron creer que este es el consenso de todo el poder intelectual de Sloan Kettering. Pero en realidad es el consenso de... un pequeño subconjunto de toda la capacidad disponible".

"Debería llamárseles la atención sobre esto", agregó Shah. "Apostaría que es un riesgo calculado que tomaron... Están

jugando con la gente, pero dentro de los márgenes de marketing que cada vez son más permisivos, permítanme decirlo de esa manera. Pero no todos pueden verlo, así que no es honesto".

Algunos expertos dijeron que sería posible que los datos de pacientes hipotéticos pudieran servir para mejorar el sistema, si fueran representativos de los datos de los pacientes reales.

El Dr. Jonathan Chen, profesor asistente del Centro de Investigación Informática Biomédica de la Universidad de Stanford dijo: "Sin duda, me gustaría ver alguna validación que confirmara que los datos sintéticos son representativos de cualquier cosa que tenga sentido",

Jana Eggers, directora ejecutiva de Nara Logics, una compañía de inteligencia artificial dijo que el uso de datos sintéticos por parte de Watson dejó en claro que este software no estaba usando las grandes bases de datos ("big data") que tienen los sistemas de salud, un montón de información sobre individuos, que es demasiada compleja o gravosa para que la puedan analizar los humanos.

"Simplemente, están inventando pacientes con cáncer," dijo Eggers. "¿Por qué haces eso cuando tienes enfermos?"

Los documentos internos también plantean preguntas sobre la validez de los estudios realizados por IBM que la compañía utilizó para demostrar el valor de Watson for Oncology a médicos de todo el mundo.

En los últimos años, IBM y sus socios clínicos han publicado varios estudios que demuestran que Watson lograría un alto nivel de "concordancia" con las recomendaciones de tratamiento de los oncólogos. Teóricamente esto es valioso porque muestra que Watson podría generar recomendaciones en segundos que los médicos pasarían muchas horas o días desarrollando.

Pero una de las presentaciones afirma que los estudios de concordancia se habían "diseñado de forma que los hallazgos negativos fueran poco probables". Señaló que los usuarios sofisticados del sistema exigirían "pruebas prospectivas sólidas" de cumplimiento de las guías, ahorro en los costos y mejoras la calidad.

La presentación de Norden del 26 de junio de 2017 decía: "Es poco probable que el sistema, tal como está diseñado actualmente, afecte algo de lo anterior".

Sin embargo, advirtió sobre los riesgos de realizar un estudio de este tipo en un momento en que IBM ya estaba vendiendo el sistema en todo el mundo: "Desde mi punto de vista, realizar un estudio riguroso ahora es un esfuerzo de muy alto riesgo que, en el mejor de los casos, puede ser embarazoso y, en el peor de los casos, tener graves consecuencias comerciales adversas".

De hecho, una compañía que trabaja con IBM para implementar Watson for Oncology en hospitales de los Países Bajos dijo a STAT en junio que no está interesada en la "concordancia" o en si Watson recomienda el mismo tratamiento que las guías.

Vincent The, jefe de estrategia, investigación y desarrollo de la compañía holandesa MRDM, dijo: "Lo que nos interesa es si el sistema llegará desafiar nuestro pensamiento".

Añadió que MRDM está trabajando con IBM para mejorar Watson for Oncology. Vincent The explicó: "Parece que está madurando bastante. Sin embargo, en el estado actual, no está al nivel que necesitamos".

Muchos usuarios de Watson for Oncology, así como los propios empleados de IBM, expresaron preocupación por el desempeño del sistema durante el año pasado. La presentación de Norden afirmó que varios empleados, incluyendo desarrolladores y oncólogos, le habían "confiado" que el producto era "muy limitado".

La presentación de Norden ofreció un par de soluciones para mejorar el sistema: el número de casos de pacientes podría aumentarse para reflejar los "patrones de práctica de MSK", con muestras mínimas establecidas en función de los datos estadísticos. O, dijo, las pautas de tratamiento estándar podrían usarse como base de las recomendaciones de Watson, personalizándolas para las diferentes lugares, y Memorial Sloan Kettering podría identificar sus propios enfoques institucionales dentro del sistema.

No queda claro si se implementó alguna de estas sugerencias.

Norden dejó IBM en agosto de 2017 para aceptar un trabajo en Cota Inc., otra compañía que busca analizar datos sobre el cáncer y que ya había establecido una asociación con IBM.

Desde junio de 2017, las dos compañías han estado trabajando en un producto conjunto que combinaría la tecnología de Cota con Watson. Cota puede comparar pacientes con cáncer individuales con una base privada de datos que incluye información sobre cómo otros pacientes fueron tratados para ayudar a un médico a determinar el mejor método de tratamiento.

La presentación de Norden sugirió que el trabajo con Cota, una compañía fundada por un médico en Hackensack Meridian Health en Nueva Jersey, podría ayudar a exponer a Watson for Oncology a la evidencia del mundo real que se requiere para mejorar sus recomendaciones.

Mientras tanto, los médicos de Hackensack Meridian han completado un proyecto piloto que prueba el producto conjunto.

"Fue bien", dijo Norden sobre el proyecto en una entrevista con STAT el 10 de julio, y explicó que tenía la intención de crear una herramienta para que los médicos pudieran, en el lugar de atención, resaltar los tipos de tratamiento que hayan funcionado mejor para tipos específicos de pacientes.

"Estamos tomando el piloto y lo estamos ampliando", dijo Norden, declinando dar más detalles.

El Memorial Sloan Kettering también notó la promesa del producto de Cota: en noviembre de 2017 llegó a un acuerdo para que Cota ayudara a analizar los registros históricos de pacientes del centro médico. Como parte del acuerdo, MSK recibió capital en Cota.

En una respuesta enviada por correo electrónico a las preguntas de STAT sobre el motivo de la asociación, Hool, la portavoz de MSK, escribió: "Se pueden obtener importantes conocimientos a partir de la información de las historias médicas de los pacientes, pero estos detalles a menudo son inaccesibles por la falta de estructura, o la desconexión entre los diferentes ítems de la historia clínica. "Cota tiene una plataforma y un enfoque innovador para usar las historias clínicas de los pacientes y convertirlas en conjuntos de datos que pueden analizarse para obtener información sobre el diagnóstico, las alternativas de tratamiento y los resultados".

Farmacia

Propuesta de contenidos específicos en Atención Farmacéutica

Dr. Fernando Martínez del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada y Eduardo L. Mariño de la Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia de la Universidad de Barcelona. Lista de correo de Atención Farmacéutica. Disponible gratuitamente en: <http://www.ub.edu/farcli/web>

Inmunización y cribados 'tiran' de la farmacia asistencial en Europa

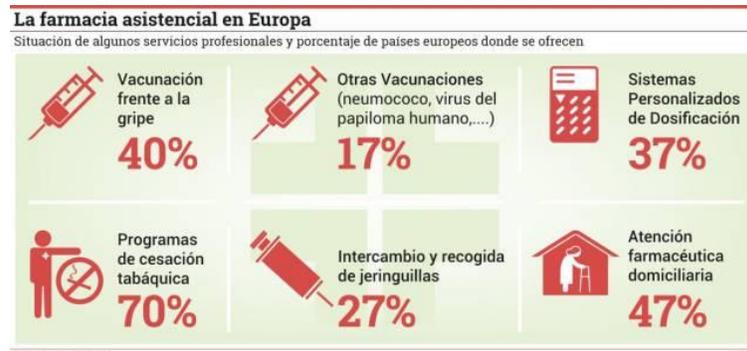
Alberto Cornejo

El Global, 6 de abril de 2018

<http://www.elglobal.net/farmacia/inmunizacion-y-cribados-tiran-de-la-farmacia-asistencial-en-europa-YD1489144>

El Grupo Farmacéutico de la Unión Europea (PGEU) ha publicado su Informe Anual 2017. Además de informar sobre sus actividades en el último ejercicio, y como es habitual en

ediciones anteriores, la agrupación farmacéutica europea —que representa a más de 400.000 profesionales de 32 países, entre ellos España— ha realizado también una radiografía sobre el alcance y variedad de los servicios profesionales realizados en las farmacias comunitarias de toda Europa.



En líneas generales, el informe revela un aumento de la participación de las farmacias comunitarias europeas en la prevención de enfermedades a través de una mayor oferta de servicios ligados a la inmunización y los cribados. En este sentido, la secretaria general de la PGEU, Jûratê Svarcaîtê, recalca que “los servicios profesionales y los programas que van más allá del suministro de medicamentos se han demostrado efectivos para mejorar los resultados de salud de diversas enfermedades”.

Asimismo, la secretaria general de la agrupación que en este 2018 preside el español Jesús Aguilar manifiesta que “es emocionante ver que el número de servicios de farmacia y su extensión aumenta cada año y, lo que es más importante, que esos servicios son muy valorados por los pacientes y las sociedades a las que sirven”.

La vacunación en botica se extiende

Por ejemplo, este informe destaca que en el 40% de los 32 países europeos representados en la PGEU está disponible la vacunación frente a la gripe en sus farmacias.

Ahora bien, solo en una cuarta parte de ellos (23%) la administración de la vacuna en las boticas es realizada por los propios farmacéuticos (como así implantará Francia a partir de 2019). En el resto de casos, la vacunación es ejercida por otros profesionales sanitarios integrados en el equipo del establecimiento. Asimismo, la PGEU destaca que en un 17% de países, las farmacias llevan a cabo inmunizaciones frente a otras patologías al margen de la gripe: vacunas del viajero, frente al neumococo, virus del papiloma humano...

Respecto a otros servicios de gran implantación en la farmacia comunitaria europea, el informe señala, entre otros, los relacionados con la asistencia domiciliaria (presentes en el 47% de países continentales), los sistemas personalizados de dosificación (37%), cesación tabáquica (70%), intercambio y recogida de jeringuillas (27%) y de medición de parámetros (presión arterial, colesterol, etc.).

Como nuevas funciones desarrolladas en el último ejercicio, la PGEU destaca el nuevo servicio de asesoramiento y seguimiento en el uso de nuevos medicamentos a través de boticas que actualmente pilota Irlanda, el exitoso pilotaje de la vacunación de la gripe en las farmacias francesas (que permitirá su generalización a todo el país en la campaña 2019-2020) y la experiencia realizada en Portugal (que también se ampliará) para la dispensación en farmacias de antirretrovirales como complemento a su hasta ahora dispensación en hospitales

De los 45 pacientes incluidos en la prueba, los cuales tenían la posibilidad de elegir dónde retirar su medicación, 44 de ellos (98 por ciento) optó por la farmacia comunitaria y solo uno optó por mantener el hospital como lugar donde recoger su tratamiento.

España, ejemplo en cribados

Si bien España todavía ‘falla’ en algunas de las funciones que se manifiestan al auge en la farmacia comunitaria en Europa — como la inmunización o la dispensación de medicamentos de Diagnóstico Hospitalario, sí puede considerarse un ejemplo en otra de las patas del banco del avance asistencial que refleja este

informe. En concreto, la detección precoz de patologías a través de cribados.

Aunque no exista una estrategia homogénea liderada por el Ministerio de Sanidad, care recorda que las farmacias de hasta 6 Comunidades Autónomas realizan test rápidos de detección del VIH (y que, en conjunto, han superado las 51.000 pruebas realizadas, según un reciente análisis de EG). Asimismo, en 3 regiones —Cataluña, Baleares y Murcia— también de confía en las boticas los cribados de cáncer de colon como complemento a otros niveles asistenciales.

En el mundo, el “modelo Farmacity” distorsiona el acceso y el precio de los medicamentos

Mirada Profesional, 11 de julio de 2018

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=50537>

Un reciente estudio en EE UU marca que el precio de los tratamientos varía entre ciudades, incluso los genéricos. Lo mismo sucede en Chile, donde los mostradores independientes venden más barato los tratamientos. Muchas cadenas como la firma de Mario Quintana terminan distorsionando el mercado, y entorpeciendo el acceso universal a los fármacos. Un mal ejemplo a estudiar a la hora de pensar qué puede pasar con el desembarco en la Provincia.

En plena batalla por impedir que Farmacity desembarque en la provincia de Buenos Aires, los farmacéuticos tratan de desarmar los argumentos que suelen usar los promotores de la cadenera para justificar su ataque a la ley 10.606. Uno de los preferidos de quienes promueven el modelo de negocios de la firma es el de la competencia, y la posibilidad que ese nuevo escenario baje los precios de los tratamientos. Pero lejos de acercarse a la realidad, los datos que surgen de estudios de países que liberalizaron el modelo, apostando a la “farma shopping”, sugieren lo contrario. El caso chileno, que tuvo que afrontar un escándalo por colusión del valor de los medicamentos en 2008 y 2009 parece el más claro. Pero hay más. En estos días, un estudio realizado en EE UU detectó valores distintos de genéricos en diversas ciudades. Además de razones geográficas, el trabajo marcó el impacto que genera el modelo de cadenas en el precio final de los fármacos. De esta forma, queda claro que desregular la instalación de farmacias no sólo no garantiza una mayor competencia, sino que deja indefenso a los pacientes, que pasan a la categoría de clientes, y quedan expuestos a las frías leyes del mercado.

GoodRx es un sitio dedicado al control del precio de los medicamentos en EE UU. Hace unos días publicó un informe donde comparó ciertos de tratamientos, y determinó que sus precios “varían ampliamente” según la ciudad en la que se venden, o la cadena donde se encuentran.

El estudio, publicado por el sitio web de The New York Times, examinó 500 medicamentos de uso común en 30 ciudades de ese país, y pone de relieve “cuán impredecibles pueden ser los precios de los medicamentos”. “El costo de medicamentos comunes como la versión genérica del medicamento para el colesterol Zocor, o el medicamento para la diabetes metformina, difieren significativamente de costa a costa”, remarcó la nota del periódico norteamericano. Si bien se aclaró que algunas disparidades “resultan de un costo de vida más alto” según las

ciudades, los precios “pueden variar ampliamente incluso entre ciudades similares en el mismo estado: los precios de las farmacias de Cleveland eran 2,5 por ciento más altos que el promedio nacional, mientras que no muy lejos, Columbus tenía precios que estaban casi un 22 por ciento por debajo del promedio”.

Estos vaivenes tienen como eje el modelo de gestión de medicamentos, que impera en el país del norte. En este sentido, Thomas Goetz, el jefe de investigación de GoodRx, dijo que es probable que “muchos factores juegan un papel, como la prevalencia en algunas áreas de las tiendas de grandes superficies como WalMart y Costco, que venden medicamentos genéricos a precios baratos”. “Los fabricantes de medicamentos genéricos a menudo cobran precios diferentes por versiones del mismo medicamento, y las farmacias pueden marcar el medicamento de varias maneras”, agregan. “Es una indicación más de lo absurdos que pueden ser los precios de los medicamentos, y lo importante que es estar atentos a lo que le piden que pague”, dijo Goetz.

De esta forma, el modelo de gestión de las cadenas de farmacias no garantiza ni los precios más bajos ni una mayor competencia. Otro ejemplo de esto se da en Chile, que hace una década pelea contra la colusión de medicamentos. En el país vecino, las tres grandes cadenas pactaron una suba general de precios, que estafó en millones de dólares a la población, generó un juicio histórico y llevó al banquillo a directivos de las farmacias. Ahora, la Asociación de Productores Locales (Chile) de Medicamentos de ese país asegura que las farmacias independientes “son más baratas que las grandes cadenas”, y en algunos productos tienen valores hasta 48 por ciento más económicos.

Las diferencias se explicarían por los menores costos de operación que tienen los recintos más pequeños, según publica hoy el diario chileno El Mercurio. Según el análisis de esta entidad, las farmacias independientes “son las que ofrecen los precios más bajos”. José Luis Cárdenas, presidente de la asociación que agrupa a laboratorios como Andrómaco, Bagó y Laboratorio Chile, asegura que “la tendencia es bastante constante, y es que la farmacia independiente sale más barata que las grandes cadenas”.

Estos dos ejemplos sirven para pensar como la llegada de Farmacity impactará en el mercado farmacéutico bonaerense y de todo el país. Ni menores precios ni mayor acceso aparecen en el horizonte, que para nada significan mejoras para el paciente. Los argumentos que desde el sentido común se intentan imponer – como la editorial de La Nación de la semana pasada – se desarmar cuando se ven los ejemplos mundiales de donde el modelo anglosajón se impuso. Los negocios cruzados entre los laboratorios y las cadeneras hacen que en la mayoría de los países se detectan problemas para evitar los abusos. En materia de salud pública, esas distorsiones la pagan los pacientes, con los peligros que eso lleva.

Estrategias para mantener a los pacientes con insuficiencia cardíaca en casa (*Strategies for keeping HF patients at home*)

Robert Carlson

Pharmacy Practice News, 28 de agosto de 2018

<https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/08-18/Strategies-for-Keeping-HF-Patients-at-Home/52340>

Traducido por Salud y Fármacos

Según el doctor en farmacia Tracy Macaulay, el riesgo de reingreso de un paciente con insuficiencia cardíaca (IC) es mayor que en cualquier otra población de pacientes, con una tasa aproximada del 25% de rehospitalización durante los 30 días posteriores al alta.

“Uno de cada cuatro pacientes dados de alta esencialmente tendrá una recaída y regresará”, dijo el Dr. Macaulay, especialista en cardiología clínica del Gill Heart Institute, UK HealthCare, en Lexington, Kentucky.

El Dr. Macaulay y otros expertos señalaron que, afortunadamente, los farmacéuticos pueden tener un impacto significativo en esa tasa apoyando el manejo de la terapia con medicamentos y proveyendo otros servicios, como parte de una estrategia cuidadosamente elaborada y multidisciplinaria de transición de la atención al paciente con IC.

Transición a paciente ambulatorio

La transición de la atención a pacientes con insuficiencia cardíaca no difiere sustancialmente de la atención para otros pacientes hospitalizados, dijo el Dr. Macaulay, e idealmente incluye consultas con médicos, enfermeras, coordinadores de atención, farmacéuticos y promotores de la atención al paciente. “Los pacientes con insuficiencia cardíaca a menudo tienen una gran variedad de problemas, y el enfoque multidisciplinario incluye la experiencia de cada miembro del equipo”, dijo.

El mensaje clave del Dr. Macaulay para facilitar la transición es la comunicación temprana y frecuente con el paciente y otros proveedores de servicios. Dijo que a los pacientes se les debe decir qué esperar y qué deben hacer cuando experimentan un deterioro de su estado general. Además, los otros proveedores de atención al paciente deben saber cuando el estado de ese paciente cambia.

La educación al paciente comienza en el contexto de los pacientes hospitalizados. Pero en las primeras 24 a 48 horas después del alta hospitalaria, debería haber llamadas de seguimiento, dijo, con visitas domiciliarias o una consulta clínica en persona durante los primeros cinco días.

La razón más común para la readmisión es un problema relacionado con la medicación (J Am Geriatr Soc 2003; 51 [4]:556-557), dijo, y la participación del farmacéutico durante las transiciones de atención incluye la reconciliación de la medicación, el monitoreo de la seguridad del medicamento, la gestión de la terapia con medicamentos, el ajuste de las dosis, y evaluaciones. Todos estos esfuerzos se han asociado con la prevención de problemas relacionados con la medicación y la readmisión, dijo el Dr. Macaulay (J Patient Saf, 30 de junio de 2017 [Epub ahead of print], doi: 10.1097 / PTS.0000000000000283). “Pero solo una llamada telefónica de seguimiento no ha demostrado beneficios”, subrayó. “Hemos aprendido que la insuficiencia cardíaca necesita un enfoque individualizado y múltiple, con múltiples puntos de intervención. Las intervenciones individuales realizadas por proveedores individuales tampoco han funcionado”.

El Dr. Macaulay reconoció que un equipo de transición con apoyo completo requiere muchos recursos, lo que podría ser una barrera potencial para su implementación en algunas instituciones. "Los salarios de los farmacéuticos pueden ser difíciles de justificar cuando se usa este enfoque multidisciplinario", dijo, y agregó que los farmacéuticos deben participar en más estudios multicéntricos de modelos que puedan evaluarse para justificar su papel en el equipo de atención.

Algunos estudios han demostrado que los farmacéuticos pueden ser una parte importante del equipo de visitas domiciliarias o llamadas telefónicas de seguimiento, así como para evaluar personalmente a pacientes (Ann Intern Med 2007; 146 [10]: 714- 725; J Card Fail 2013; 19 [5]: 354-369; J Manag Care Pharm 2014; 20 [2]: 206-213). El Dr. Macaulay dijo que cuando se combinan las intervenciones hospitalarias con el seguimiento posterior al alta hospitalaria, se pueden disminuir los reingresos; y las intervenciones clínicas ambulatorias, incluyendo el ajuste de las dosis de medicamentos, la educación y los planes de adherencia al tratamiento reducen la morbilidad y la mortalidad.

Pero agregó que muchos de estos ensayos clínicos han tendido poco poder estadístico. "Los que estamos en estos equipos podemos ver cuánto valor podemos agregar como farmacéuticos, pero como profesión no necesariamente hemos hecho un gran trabajo para demostrar que debemos ser parte de ese equipo".

"Desde luego, sabemos que, desde la perspectiva del paciente y del proveedor, tener un farmacéutico en el equipo tiene mucho valor, especialmente en la identificación y prevención de problemas relacionados con los medicamentos, pero aún no tenemos suficientes elementos para demostrarlo" señaló.

Cuidados de apoyo: la otra transición de la IC (Supportive care: The other HF transition)

Robert J. DiDomenico

Pharmacy Practice News, 30 de agosto de 2018

<https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/02-16/Supportive-Care-The-Other-HF-Transition/52341>

Traducido por Salud y Fármacos

Incluso si un paciente con insuficiencia cardíaca (IC) no debe recibir atención curativa agresiva, la atención de apoyo puede ayudar a reducir la necesidad de reingresos hospitalarios.

La atención de apoyo, o cuidados paliativos, es un nuevo concepto en cardiología y no forma parte de las actividades tradicionales de los farmacéuticos, dijo Robert J. DiDomenico, PharmD, profesor clínico de práctica farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Illinois en Chicago. "Ignoro si la comunidad de cardiología tiene mucha experiencia con los cuidados de apoyo, particularmente con la insuficiencia cardíaca", anotó. "Pero al establecer metas y expectativas claras con los pacientes y cuidadores, los planes de tratamiento pueden ajustarse o reducirse para maximizar la comodidad, versus prolongar la supervivencia".

El doctor en farmacia Kasey Malotte, quien tiene bastantes años de práctica en Medicina de Apoyo en el Centro Médico Cedars-Sinai, en Los Ángeles, dijo que esta transición a la atención de apoyo puede ser gradual, a diferencia de la atención de pacientes

hospitalizados a pacientes ambulatorios. "Pero tenga en cuenta que para los pacientes que tienen una enfermedad que limita su vida o un diagnóstico progresivo, como la insuficiencia cardíaca, la enfermedad seguirá avanzando".

En cada contacto, el farmacéutico debe reevaluar la lista de medicamentos del paciente con insuficiencia cardíaca.

El Dr. Malotte dijo que la clave para los farmacéuticos que participan en cuidados paliativos es hablar a menudo con los pacientes sobre sus objetivos y su pronóstico.

"En cada punto de contacto, el farmacéutico debe reevaluar la lista de medicamentos para asegurarse de que están de acuerdo con los objetivos del paciente y con su pronóstico", subrayó. El Dr. Malotte describió el caso de una mujer de 71 años con una fracción de eyección reducida, así como colitis ulcerosa, diabetes, asma, hipertensión pulmonar, fibrilación auricular, hipertiroidismo y antecedentes de depresión. "Este caso es complicado, pero es muy parecido a los pacientes que vemos todos los días. Es relevante para los farmacéuticos por los desafíos, por ejemplo, tratar la colitis ulcerosa con esteroides en personas con insuficiencia cardíaca y diabetes; alcanzar el balance justo es un reto delicado".

El Dr. Malotte dijo que el paciente recibía 30 mg de prednisona al día, 10 unidades de insulina lispro por vía subcutánea tres veces al día antes de las comidas y 30 unidades de insulina glargina por vía subcutánea al día. El síntoma principal de este paciente fue el dolor por un brote de colitis ulcerosa. La insuficiencia cardíaca era su diagnóstico primario, por lo que tenía debilidad y fatiga, pero su mayor prioridad era controlar el dolor.

"Para tratar el brote de colitis ulcerosa generalmente se recomendaría un aumento de los esteroides; por lo tanto, se necesitaría un monitoreo más intensivo y un posible ajuste del régimen de insulina", dijo. "Además, el aumento de los esteroides puede empeorar los síntomas de insuficiencia cardíaca al aumentar la sobrecarga de líquidos. Así que queremos ser conservadores, pero no demasiado conservadores, de lo contrario no se trataría el brote de colitis ulcerosa".

La paciente dejó claro que no quería ser hospitalizada y aceptó que no recibiría atención médica agresiva y curativa en el hospital. Cuando el Dr. Malotte la vio por primera vez su pronóstico era de uno a dos años. No era candidata para recibir cuidados paliativos porque su pronóstico de supervivencia era de más de seis meses. Sin embargo, esta paciente entraba y salía del hospital por dolor refractario, sobrecarga de líquidos y eventos hiperglucémicos.

"Cuando la conocí, empecé hablando con ella sobre cómo cumplir sus objetivos, qué apoyo necesitaba en casa", dijo la Dra. Malotte. "Y revisé su lista de medicamentos", dijo, señalando que el manejo de medicamentos es uno de los objetivos que los farmacéuticos están preparados para manejar.

Este paciente estaba recibiendo 29 medicamentos, incluyendo insulina y prednisona. Entre los otros se encontraban la amlodipina, clonidina, furosemida, losartán, succinato de metoprolol, pravastatina, sertralina, albuterol y nitroglicerina. La

atención de un paciente de este tipo debe comenzar con una revisión de la lista de medicamentos para ver si se pueden eliminar algunos o reducir la dosis, si está en línea con los objetivos del paciente, dijo la Dra. Malotte, teniendo en cuenta que puede ser especialmente difícil para un paciente manejar múltiples medicamentos en casa. "Necesitábamos pensar en este paciente de manera un poco diferente, no necesariamente como una constelación de síntomas o diagnósticos, sino teniendo en cuenta sus objetivos, y qué podríamos hacer como farmacéuticos con sus medicamentos en base a esos objetivos".

Clínica virtual de cuidados paliativos vía tableta

La Dra. Malotte describió un programa innovador que usaba tabletas Android para conectar a farmacéuticos clínicos con pacientes con IC. Mientras trabajaba como farmacéutica clínica en servicios de cuidados paliativos en el Hospital MedStar Union Memorial en Baltimore, la Dra. Malotte y sus colegas implementaron el programa PATCH² (Palliative Telehealth Connecting Hospital and Home). PATCH² es una clínica virtual de cuidados paliativos. En el momento del alta, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada o insuficiencia cardíaca recibieron una tableta para realizar videoconferencias con un farmacéutico. En las videoconferencias, los farmacéuticos clasificaron los síntomas y el estado de salud de los pacientes. Comunicaron sus hallazgos al cardiólogo; el especialista en dolor y para este paciente, el reumatólogo, el endocrinólogo y neumólogo para coordinar los medicamentos con los diferentes cambios que experimentan los pacientes.

Los farmacéuticos también dieron seguimiento a los resultados de las pruebas complementarias de los pacientes.

En un estudio piloto, PATCH² redujo los ingresos hospitalarios en un 60% y previno un número significativo de intervenciones con medicamentos, dijo la Dra. Malotte (<https://www.capc.org/?seminar/?2016/?patch2-program-creation-virtual-palliative-care%20-cl%C3%ADnica>). "Aquí es donde los farmacéuticos deben insertarse en la atención de apoyo: ayudar a los pacientes a afrontar los cambios de sus medicamentos, mantener un plan de tratamiento, mejorar la adherencia, coordinar entre los especialistas del paciente y potencialmente prevenir el reingreso".

Argentina. **Ante el silencio de Vidal, los distritos se ponen al frente de la lucha contra Farmacity** Ver en Boletín Fármacos: **Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Políticas en América Latina**

Mirada Profesional, 24 de abril de 2018

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=50196>

Argentina. **Lisandro Bonelli; "¿Por qué le decimos no a Farmacity?"** Ver en Boletín Fármacos: **Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Políticas en América Latina**

Mirada Profesional, 15 de mayo de 2017

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=50291>

Argentina. **Jorge Lanata desnudó la mentira de Quintana y las acciones de Farmacity** Ver en Boletín Fármacos: **Agencias**

Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Políticas en América Latina

Mirada Profesional, 21 de mayo de 2018

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=50327>

Argentina. **Ya son cien los municipios bonaerenses que rechazan la llegada de las farmashopping**

C&P Noticias, 28 de julio de 2018

<https://cypnoticias.com.ar/2018/07/28/ya-son-cien-los-municipios-bonaerenses-que-rechazan-la-llegada-de-las-farmashopping/>

Un verdadero fenómeno político y sanitario está conmoviendo a la provincia de Buenos Aires. Al menos 100 de los 135 municipios que constituyen a la provincia más grande del país rechazaron mediante múltiples expresiones la llegada de las farmashopping y su modelo de negocios.

Se trata de un acontecimiento multipartidario, protagonizado por intendentes y concejales que han respaldado instrumentos normativos como ordenanzas, resoluciones y decretos. Muchas veces por mayoría y otras tantas por unanimidad, incluso en aquellas zonas donde el gobierno municipal es claramente oficialista o acompaña la gestión de María Eugenia Vidal y Mauricio Macri.

En cada municipio (cuyos nombres aparecen en el enlace del encabezado) se ha producido un encuentro de los farmacéuticos con la comunidad para trasladar a sus representantes en los concejos deliberantes, la preocupación por la vulneración de la Ley 10.606 que permitiría la instalación de los farmashopping en ese distrito.

El texto solicita a la Gobernadora de la Provincia de Buenos Aires, María Eugenia Vidal y a los presidentes de la Honorable Cámara de Diputados y Senadores de la Provincia de Buenos Aires, señores Manuel Mosca y Daniel Salvador respectivamente, que tomen las medidas conducentes con el objeto de garantizar todos los derechos adquiridos por los farmacéuticos de la provincia de Buenos Aires en función de lo que establece la legislación provincial y que mantengan los términos, condiciones y alcances de la Ley 10.606 con las modificaciones introducidas por las leyes 11.328 y 13.054, respaldando así el sistema de salud provincial y la profesión farmacéutica.

Este respaldo de las gestiones municipales a un modelo sanitario de farmacia constituye un antecedente muy valioso en vistas a la audiencia pública que se realizará el 29 de agosto a pedido de los jueces Ricardo Lorenzetti, Elena Highton de Nolasco y Juan Carlos Maqueda, para resolver la causa iniciada por Farmacity en 2012 buscando que se declare la inconstitucionalidad de los artículos 3° y 14 de la ley 10.606 de la provincia de Buenos Aires, norma que regula la propiedad de farmacias.

Recordemos que la cuestión ya fue resuelta por la justicia bonaerense que ratificó en todas las instancias la validez y vigencia de la ley, a pesar de lo cual es debatida nuevamente debido a la queja elevada por el titular de la cadena, Mario Quintana, aprovechando la nueva coyuntura política nacional.

Lo que se debate es la instalación de un nuevo modelo de negocios o la defensa de las farmacias bonaerenses, un modelo basado en una distribución racional, una farmacia en los barrios y en los pueblos, una farmacia cerca de la gente.

La farmacéutica Isabel Reinoso, presidente de la Confederación Farmacéutica Argentina (CoFA) y el Colegio de Farmacéuticos de la provincia de Buenos Aires (CFPBA), destacó el accionar de las organizaciones profesionales para respaldar a la farmacia comunitaria: “Es un espacio emblemático de nuestra práctica profesional, de independencia, de respeto por nuestras incumbencias y la sostenibilidad económica. Nos permiten intervenir en defensa de los colegas de hospital, en droguerías y laboratorios y garantizar el acceso a un bien social como el medicamento en lugares donde no había servicio farmacéutico profesional”.

Bélgica. Farmacéutico de familia: un nuevo servicio de los farmacéuticos comunitarios belgas

Jan Saevels

El Farmacéutico, 24 de julio de 2018

<http://elfarmacéutico.es/index.php/la-revista/secciones-de-la-revista-el-farmacéutico/item/9268-farmacéutico-de-familia-un-nuevo-servicio-de-los-farmacéuticos-comunitarios-belgas#.W7LK63tKjX5>

En Bélgica, con unos 11,5 millones de habitantes y 4.875 farmacias comunitarias, los pacientes casi siempre tienen cerca una oficina de farmacia. Esta densa red de farmacias, junto con el pago de la mayoría de fármacos fundamentales a cargo de terceros, hace que el farmacéutico comunitario sea una parte muy accesible y esencial de la asistencia primaria de Bélgica.

Historia

Al igual que en muchos otros países, los farmacéuticos comunitarios de Bélgica han intentado mejorar la asistencia de sus pacientes. En 2010, se produjo un cambio fundamental cuando el modelo de remuneración pasó de un sistema puramente de margen financiero a un sistema mixto: margen financiero combinado con tasas de dispensación. Actualmente, la mayoría de los ingresos de los farmacéuticos son por tasas de dispensación: reciben una remuneración de €4,27 por cada envase de medicamento financiado que dispensan. Entre 2010 y 2016, se han dado algunos pasos prudentes para desarrollar servicios nuevos de manera económicamente sostenible. Por ejemplo, en 2015 se introdujo un nuevo servicio de fármacos para pacientes de asma. A principios de 2017, los farmacéuticos comunitarios belgas firmaron un convenio multianual con el Ministerio de Salud [1]. El primer hito importante de la aplicación de este acuerdo fue la introducción del «farmacéutico de familia».

Dicho brevemente

Desde el inicio, en octubre de 2017, los pacientes crónicos han podido escoger un «farmacéutico de familia». Este farmacéutico apoya activamente a los pacientes dándoles orientaciones sobre el consumo de los medicamentos, asesorándoles y preparando planes de medicación.

Esta relación entre el farmacéutico y el paciente se cimenta en un acuerdo firmado entre las dos partes. Este proceso, cuyo objetivo

es dar a los pacientes un mayor control sobre su salud y conservar su autonomía, fue propuesto por Maggie De Block, la ministra belga de salud, y aplicado por los representantes de los farmacéuticos, médicos y pacientes. “Los farmacéuticos ya tienen una relación muy directa con sus pacientes. Aun así, queríamos destacar la importancia de esta relación y la experiencia de los farmacéuticos asignando un presupuesto a estos servicios”, dijo la ministra De Block. Los farmacéuticos reciben una remuneración única de €31,80 por paciente y año. El servicio es financiado por la Seguridad Social. Los pacientes no pagan nada de su bolsillo.

Motivos

Si bien los pacientes tienden a ser muy leales a una farmacia concreta (el 86% dijeron que tenían una farmacia habitual) [2], es esencial que haya farmacéuticos que sean responsables del seguimiento de la farmacoterapia de los pacientes, especialmente de los crónicos, a menudo polimedicados y en tratamiento con más de un médico. Del 70 al 80% de los pacientes con un cuadro crónico viven en casa y son autónomos (a veces con ayuda). El asesoramiento proactivo del farmacéutico de familia dentro de un equipo interdisciplinario garantizaría que el máximo número posible de pacientes crónicos pudiera mantener su independencia durante el máximo tiempo posible. El uso correcto de los medicamentos es importante porque ayuda a evitar complicaciones y frena la evolución de la enfermedad. Mientras que los médicos de familia (de medicina general) tienen la responsabilidad de mantener la historia clínica global del paciente, los farmacéuticos de familia son los responsables de mantener una visión general de la farmacoterapia de los pacientes.

Registro Farmacéutico Compartido

Los farmacéuticos belgas mantienen un registro confidencial de la medicación de sus pacientes. El documento belga «Dossier Pharmaceutique» es una lista de los fármacos dispensables (con o sin receta) que se utiliza para tratar problemas relacionados con los fármacos y con la enfermedad, como interacciones, abuso de fármacos, duplicación de tratamientos, y, por supuesto, para controlar el cumplimiento del tratamiento.

Estos registros se pueden compartir (previo consentimiento del paciente y cumpliendo ciertos protocolos de privacidad) con todas las farmacias belgas participantes, mediante el «Dossier Pharmaceutique Partagé» o Registro Farmacéutico Compartido. Este servicio está dirigido por asociaciones profesionales belgas de farmacéuticos comunitarios y sirve para mejorar la seguridad del paciente y la asistencia farmacéutica, permitiendo acceder a información relevante, precisa y de gran calidad sobre el historial farmacéutico de un paciente [3]. El sistema está totalmente integrado en el programa informático de dispensación de la farmacia.

¿Quién puede ser farmacéutico de familia?

Cualquier farmacéutico que trabaje en una oficina de farmacia conectada al Registro Farmacéutico Compartido. En el momento de escribir este artículo (enero del 2018), más del 90% de las farmacias cumplían esta condición. No se necesita ninguna formación especial ni acreditación previa para ofrecer el servicio.

¿Qué pacientes pueden escoger un farmacéutico de familia?

Teóricamente, cualquier paciente puede escoger un farmacéutico de familia, pero el Instituto Nacional del Seguro de Salud y Discapacidad sólo financiará el servicio a un grupo específico de ellos, concretamente cualquier paciente ambulatorio que, en los últimos 12 meses, haya recibido por lo menos 5 fármacos financiados diferentes (es decir, por lo menos 5 principios activos diferentes) en la misma farmacia, de los cuales al menos uno sea para un consumo crónico. Dentro de este grupo objetivo de pacientes crónicos, hay cuatro subgrupos prioritarios:

- Pacientes con el estatus de «crónico» en la historia clínica global.
- Pacientes en la fase inicial de la diabetes que estén recibiendo formación por parte del farmacéutico.
- Pacientes con polifarmacia (por lo menos 5 fármacos crónicos durante los últimos 12 meses).
- Pacientes con una necesidad especial de asistencia farmacéutica intensiva.

¿Qué hace un farmacéutico de familia?

El farmacéutico de familia monitoriza al paciente y le acompaña en el uso correcto de los fármacos. Su tarea principal es mantener actualizado el plan de medicación de sus pacientes y ponerlo a disposición del equipo de asistencia sanitaria (en primer lugar, el médico de familia) y, por supuesto, de los propios pacientes. En una primera instancia se puede hacer en formato papel, posiblemente con el paciente como intermediario, pero, en cuanto es técnicamente posible, los planes de medicación también se comparten por vía electrónica.

Para hacerlo, los farmacéuticos de familia tienen que registrar y dispensar sistemáticamente los fármacos en el registro farmacéutico local del paciente y en el compartido. En cada visita a la farmacia se comprueba la información, se consolida, se completa la información que falta (dosis, momento de la toma, fármacos sin receta...) y se registra en un plan de medicación correcto y actualizado, que se valida y se entrega al paciente. Esta operación se realiza cuando se firma el convenio y con cada cambio de tratamiento, o cuando el paciente lo solicita.

Despegue

El 4 de octubre de 2017 la Asociación de Farmacéuticos lanzó una campaña publicitaria con el eslogan «Mi farmacéutico me conoce, yo firmo». La ministra De Block, junto con varios actores de la asistencia sanitaria y representantes de asociaciones de pacientes crónicos, firmaron simbólicamente un acuerdo con «su» farmacéutico de familia. Con esto pretendían animar a todos los pacientes crónicos a escoger un farmacéutico de familia. Durante las semanas previas y posteriores al despegue oficial, se proporcionó a los farmacéuticos toda la documentación necesaria consistente en prospectos, pósters, videoclips, etc.

Primeros resultados

Tres meses después del lanzamiento del servicio, comprobamos que más del 80% de las farmacias comunitarias belgas ofrecían el servicio a sus pacientes, con un total de más de 400.000 convenios firmados con ellos. Sin ninguna duda podemos calificarlo de éxito inmenso. Ilustra claramente el valor añadido que pueden ofrecer los farmacéuticos comunitarios a los pacientes crónicos.

Futuro

Algunas de las tareas de los farmacéuticos de familia todavía no pueden realizarse por motivos técnicos o legales. En cuanto se le haya puesto remedio, las siguientes tareas también formarán parte de los deberes del farmacéutico de familia:

- Anotación sistemática en el Registro Farmacéutico Compartido de los dispositivos médicos y otros productos relacionados con la salud que pudieran interactuar con algún fármaco existente.
- Permitir el acceso electrónico a los planes de medicación, a través de una plataforma digital segura, a otros proveedores de asistencia sanitaria que tienen una relación terapéutica con el paciente.
- Ofrecer a los pacientes algún servicio de asistencia farmacéutica concreto (sesiones formativas sobre determinadas patologías, sobre cumplimiento de tratamientos, revisión de uso de fármacos...).
- La identidad del farmacéutico de familia se menciona en todas las plataformas compartidas (p. ej., con motivo de una hospitalización) como punto de contacto para los temas de medicación del paciente. El médico general y otros asistentes sanitarios que tengan una relación terapéutica con el paciente también serán informados sobre la identidad del farmacéutico de familia.

Bibliografía

1. Convenio plurianual para el paciente con los farmacéuticos comunitarios. Disponible en francés en: http://www.deblock.belgium.be/sites/default/files/articles/2017_03_15%20Cadre%20pluriannuel%20pharmaciens_web.pdf
2. M. Hertens, P. Kupers. La pharmacie de demain. Test Santé Juin. 2015; pp. 24-28 (en francés). Disponible en francés: http://www.farmaflux.be/?page_id=1903&lang=fr
3. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=u9p_gYqoe0A (en francés).

Chile. Laboratorios acusan que principales farmacias venden medicamentos al triple del original

CNN Chile, 11 de julio de 2018

<https://www.cnnchile.com/pais/laboratorios-acusan-que-principales-farmacias-venden-medicamentos-al-triple-del-original-20180711/>

Cruz Verde, Farmacias Ahumada y Salcobrand concentran el 90% del mercado de los medicamentos.

Según un estudio realizado por la Asociación de Productores Locales de Medicamentos (Prolmed), las grandes cadenas de farmacias venden hasta tres veces más caros los medicamentos respecto al precio por el cual los adquieren.

Tal resultado se obtuvo comparando los precios de venta al público con los valores en los que los laboratorios venden los fármacos de uso común.

Principales cadenas

Según consigna El Mercurio, ejemplo de esta situación es el paracetamol en gotas, que tiene un precio de lista promedio en los laboratorios de Pch4.015 (1US\$=Pch692,8), mientras que en las grandes farmacias se encuentra por hasta Pch11.490. La fluoxetina tiene un precio de Pch375 en los laboratorios, pero en el mercado de las grandes cadenas se encuentra por Pch1.274.

Son cerca de tres mil las farmacias que hay en Chile, de las cuales la mitad pertenece a Cruz Verde, Farmacias Ahumada y Salcobrand, concentrando un 90% del mercado de medicamentos.

Farmacias independientes

En mayo el Ministerio de Salud presentó un comparador de precios de medicamentos para los consumidores. Sin embargo, la plataforma no incluye a las farmacias independientes.

De acuerdo al estudio de Prolmed, son justamente los locales independientes los que ofrecen las alternativas más baratas.

España. La OCU critica la mala atención de las farmacias

Emilio de Benito

El País, 2 de agosto de 2018

https://elpais.com/politica/2018/08/01/actualidad/1533145883_246466.html

Un trabajo en 100 boticas muestra que no se pide la receta estipulada al pedir un medicamento de uso frecuente.

La Organización de Consumidores y Usuarios (OCU) publicó ayer un estudio tras el que acusa a las farmacias de mala praxis y de dar una atención deficiente. El trabajo se ha realizado visitando 100 oficinas de 10 ciudades y planteando en todos los casos una misma cuestión: que les vendieran ibuprofeno.

El resultado fue que en el 70% de las farmacias les ofrecieron la presentación de 600 miligramos, que es la de más cantidad en el mercado; en el otro 30% preguntaron qué dosis se quería, menos una farmacia que ofreció directamente la de 400 miligramos, pero, después de insistir, también facilitaron el de 600 miligramos. Solo cuatro pidieron la receta.

El producto utilizado en esta prueba, un antiinflamatorio de uso muy frecuente, tiene una característica especial: se puede vender sin receta cuando se van a tomar hasta 1.200 miligramos al día, pero la Agencia Española del Medicamento establece que debe haber una prescripción del facultativo para cantidades superiores. Como la pauta más frecuente es que se consuma una cápsula cada ocho horas, con las de 600 miligramos se llega a 1.800. Por eso la OCU interpreta que hay una falta de control de las farmacias.

Además de este detalle, los supuestos pacientes de la organización de consumidores apreciaron otras anomalías. Por ejemplo, el ibuprofeno tiene, incluso a las dosis recomendadas (un máximo de 1.200 miligramos al día en general, tres cápsulas de 400) efectos adversos e interacciones (aumenta algo el riesgo de infarto tomado en dosis altas, no se recomienda su uso por embarazadas, interacciona con otros medicamentos frecuentes como anticoagulantes, diuréticos, antihipertensivos). Pero en solo 2 de las 100 farmacias preguntaron quién lo iba a consumir y para qué.

La OCU afirma que ha enviado este resultado al Consejo General de Colegios de Farmacia, y les pide que se establezcan protocolos en la atención a los usuarios para que pregunten quién va a tomar la medicación que venden y sus circunstancias.

El estudio es un toque de atención más sobre los problemas de la implantación de la denominada atención farmacéutica. Esta busca que las boticas no solo vendan productos, sino que sean el primer contacto de los habitantes con el sistema sanitario. El Consejo de Farmacéuticos siempre aduce que, con 22.000 oficinas, el farmacéutico es en muchos pueblos pequeños el profesional sanitario más cercano, y que en esos sitios el consejo del farmacéutico es habitual y clave.

El estudio de la OCU se ha hecho en 10 ciudades, donde los farmacéuticos tienen más difícil conocer a sus clientes porque hay mucha mayor oferta, y eso puede redundar en una atención menos personalizada.

Además, los farmacéuticos llevan años pidiendo acceso a las historias clínicas de los titulares de recetas, para poder hacer un seguimiento y control efectivo de la medicación que toman y sus posibles interacciones o contraindicaciones.

"La práctica llevada a cabo no debería haberse realizado, puesto que efectivamente la dosis de 600 mg de ibuprofeno, en cualquier forma farmacéutica, requiere prescripción médica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los farmacéuticos reciben la presión de los ciudadanos para la dispensación, puesto que las presentaciones de 600 miligramos están financiadas, frente a presentaciones de 400 miligramos que no lo están. Los farmacéuticos se ven sometidos además a la presión asistencial de pacientes que consideran que la prescripción inicial justifica el uso continuado del tratamiento, o afirmando que el médico les indica que mantengan el tratamiento", indica Raquel Martínez, secretaria general del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

"En ningún caso se trata de un interés económico, ya que el ibuprofeno de 600 miligramos, por ejemplo de 20 comprimidos, tiene un precio de 0,98 euros. Lo fácil para el farmacéutico sería dispensar uno de 400 miligramos de un precio cuatro veces mayor. En muchos casos esta diferencia económica lleva también a la presión del ciudadano. Además el farmacéutico tiene la tendencia de beneficiar al paciente económicamente, dándole el medicamento más barato", añade Martínez.

También indica que el Consejo ha realizado iniciativas respecto a los medicamentos de prescripción, y que, en concreto, en el caso del ibuprofeno "se ha observado durante la campaña de concienciación una disminución de la utilización de ibuprofeno 600 miligramos a favor del ibuprofeno 400 miligramos". "Es por tanto muy importante y necesario impulsar una mayor conciencia entre la población sobre el uso responsable de los medicamentos", afirma.

España. Madrid: el Consejo de Gobierno da el "ok" a la nueva Ley de Farmacia

El Global, 4 de septiembre de 2018

<http://www.elglobal.net/farmacia/madrid-el-consejo-de-gobierno-da-el-ok-a-la-nueva-ley-de-farmacia-DF1711555>

La nueva Ley de Ordenación Farmacéutica de Comunidad de Madrid —que sustituirá a la todavía vigente que data de 1998— está un paso más cerca de ver la luz. El Consejo de Gobierno de esta Comunidad ha aprobado este 4 de septiembre el Proyecto de

Ley de Farmacia, ya consensuado previamente entre Consejería de Sanidad y colegio farmacéutico, que incluye distintas medidas para fomentar la labor asistencial del farmacéutico como agente de salud, así como la flexibilidad de horarios de apertura de las farmacias, respetando un horario mínimo de atención de 40 horas semanales.

Ahora, tras el visto bueno del Consejo de Gobierno, la futura LOF madrileña pasa a ser remitida a la Asamblea de Madrid para su tramitación parlamentaria. En principio, se espera que pueda ser aprobada por esta Cámara antes de que finalice 2018.

El objetivo de la Ley de Farmacia de la Comunidad de Madrid es la creación de un nuevo marco regulador de la ordenación y de la atención farmacéutica más acorde con la realidad sanitaria madrileña, los avances tecnológicos, la complejidad de tratamientos y nuevas demandas de salud de la sociedad.

Entre las medidas para reforzar el papel asistencial de las farmacias, cabe destacar la posibilidad de que estos establecimientos puedan prestar atención farmacéutica domiciliaria a mayores dependientes o pacientes en situación de vulnerabilidad para realizar seguimiento de sus tratamientos, y de manera complementaria al que llevan a cabo los profesionales sanitarios del Servicio Madrileño de Salud. Una nueva función que ha sido muy bien valorada por el COF de Madrid, y fruto de la negociación de esta corporación. Incluso, una vez se apruebe esta LOF, las intenciones del colegio pasan por presentar a la Administración un primer proyecto de AF domiciliaria, como ya anunció su presidente, Luis González.

Asimismo, la futura Ley cuenta con un abanico de medidas para preservar la Farmacia Rural, como la posibilidad de realización de horarios continuados de atención al público -35 horas semanales- más acordes con las necesidades de la población y contempla facilitar la apertura de botiquines, cuando en la población no exista oficina de farmacia, con el fin de mantener la necesaria atención farmacéutica.

Satisfacción en el COFM

El presidente del COF de Madrid ha valorado de forma “muy positiva” la aprobación del proyecto de LOF por parte del Gobierno regional. En concreto, Luis González agradece “la sensibilidad y oportunidad de acometer una nueva regulación del sector que sustituya a la vigente desde 1998 y ofrezca nuevos servicios farmacéuticos a los ciudadanos de la región”.

En concreto, en el colegio se estima que se trata de un paso muy importante para la población y también para los profesionales del sector, ya que el proyecto que ahora se remite a la Asamblea de Madrid “abre las puertas a una nueva forma de hacer farmacia que incorpora las nuevas tecnologías y responde no solo a las necesidades sociales y demandas de la población, sino a las aspiraciones profesionales de los farmacéuticos”.

Asimismo, el presidente del COFM insta a los distintos grupos políticos de la Asamblea “a trabajar juntos en el empeño, desde el máximo consenso parlamentario, en torno a un proyecto que permite avanzar en un modelo de farmacia accesible, cercano, sostenible y de servicio público”.

Francia. Farmacéuticos demandan a E. Leclerc por publicidad engañosa

R. García del Río

Correo Farmacéutico, 18 de septiembre de 2018

<https://www.correofarmaceutico.com/farmacia-internacional/farmaceuticos-demandan-a-e-leclerc-por-publicidad-enganosa.html>

Farmacéuticos franceses exigen a la cadena de supermercados que contrate licenciados para sus parafarmacias si en sus campañas ofrecen el consejo como reclamo.

En medio de una guerra abierta entre los farmacéuticos franceses y la cadena de grandes superficies [E. Leclerc](#), que dura ya una década, ahora son los boticarios los que han decidido lanzar una nueva ofensiva. La Unión de Asociaciones de Farmacéuticos de Oficina (Udgp), en sus siglas en francés, que representa a unas 5.000 farmacias) acaba de demandar a estos supermercados por “publicidad engañosa”, ya que ofrecen consejo farmacéutico en sus 255 puntos de venta de parafarmacia, a pesar de no tener contratados a licenciados, o al menos así lo defiende esta asociación.

Asimismo, si ganaran el proceso, la Udgp invita a todos los boticarios a participar en una demanda colectiva contra E. Leclerc, que se convertiría en el primer procedimiento de este tipo en la profesión, como recogía la semana pasada el medio especializado *Le Quotidien du Pharmacien*.

Como explica Laurent Filoche, presidente de la Udgp, las farmacias ubicadas en la misma área que un supermercado Leclerc –en una distancia de 30 minutos– “probablemente pedirán una compensación si la compañía no contrata a un farmacéutico para su parafarmacia”. Éste sería el caso de al menos cinco farmacias, según el sindicato farmacéutico. Sin embargo, desde la cadena E. Leclerc defienden que tienen contratados más de 260 licenciados.

255 parafarmacias en E. Leclerc

En el escrito de demanda, la Udgp le pide al juez que dirima, a través de una investigación, si ejerce un farmacéutico en cada una de las 255 parafarmacias de Leclerc durante un periodo de 60 horas por semana. “Esta fotografía exhaustiva permitirá determinar si la publicidad que dice a los consumidores que se beneficiarán del consejo de un farmacéutico en cada parafarmacia es engañosa o no”, incide Filoche.

Usando el argumento de la propia cadena de supermercados de que el 44% de los consumidores acuden a sus centros buscando el consejo de un farmacéutico, el presidente de la Udgp estima que será posible calcular el lucro cesante sufrido por cada farmacia. Como referencia, la facturación de los centros de E. Leclerc en parafarmacia asciende a €320 millones.

Esta gran superficie no ha dejado tranquila a la farmacia desde hace muchos años, pidiendo liberalizar el mercado con el fin último de poder vender medicamentos sin receta en Francia. Su estrategia ha supuesto, incluso, campañas publicitarias criticando el monopolio de la botica frente a otros canales.

Utilización

Miles de niños en EE UU reciben medicamentos psiquiátricos sin garantías

La Vanguardia, 17 de septiembre de 2018

<https://www.lavanguardia.com/vida/20180917/451863882376/miles-de-ninos-en-eeuu-reciben-medicamentos-psiquiatricos-sin-garantias.html>

Miles de niños de acogida en EE UU podrían estar recibiendo fuertes medicamentos psiquiátricos sin las garantías básicas de salud, según indicó hoy un informe publicado por la Oficina del Inspector General de Salud y Servicios Humanos del país.

El estudio descubrió que aproximadamente uno de cada tres niños acogidos de forma temporal por familias voluntarias han sido recetados con medicamentos psiquiátricos sin un tratamiento detallado o seguimiento por parte de sus médicos.

Las medicinas incluyen fármacos para el trastorno por déficit de atención, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia.

La Oficina del Inspector General de Salud y Servicios Humanos, dedicada a analizar la buena praxis en el sector sanitario estadounidense, realizó este estudio analizando los casos de más de 600 menores de acogida en cinco estados del país.

"Los requisitos estatales no siempre incluyen las pautas sugeridas de práctica profesional diseñadas para proteger a estos niños. Específicamente, el 34% de los niños de acogida que fueron tratados con medicamentos psicotrópicos sin planificación del tratamiento o la supervisión de su medicación", apuntan las conclusiones del estudio.

"Además, los requisitos de los Estados no incorporaron sistemáticamente las pautas de práctica profesional sugeridas, como la necesidad de estrategias de evaluación y la documentación de información sobre posibles efectos adversos", añade.

Por estas razones, el estudio insta a un "cumplimiento mejorado" y "requisitos estatales reforzados" para brindar protección a los menores que están en riesgo de recibir un tratamiento inadecuado y prácticas de prescripción inapropiadas sobre medicamentos de gran carga psicotrópica.

Los centros de control de intoxicaciones de EE UU reciben informes de exposición pediátrica a medicamentos para el TDAH (*Pediatric ADHD medication exposures reported to US Poison Control Centers*)

King SA, Casavant MJ, Spiller HA, Hodges NL, Chounthirath T, Smith GA

Pediatrics, marzo de 2018

<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2018/05/17/peds.2017-3872>

Traducido por Salud y Fármacos

Objetivo: Describir las características y tendencias de la exposición a los medicamentos para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en individuos de 0 a 19

años que se han informado a los centros de control de envenenamiento de EE UU.

Métodos: Los datos del Sistema Nacional de Datos sobre Envenenamientos del 2000 al 2014 se analizaron retrospectivamente para examinar las exposiciones pediátricas a los medicamentos para el TDAH.

Resultados: Entre el 2000 y el 2014, se informaron 156.365 exposiciones reportadas a los centros de control de envenenamiento de EE UU relacionadas con medicamentos para el TDAH. La tasa general de exposiciones reportadas aumentó el 71,2% entre 2000 y 2011, y disminuyó en un 6,2% entre 2011 y 2014. Tres cuartas partes (76,0%) de las exposiciones involucraron a niños ≤ 12 años. Los medicamentos con metilfenidato y anfetamina representaron el 46,2% y el 44,5% de las exposiciones, respectivamente. El motivo más frecuente de exposición fue el error terapéutico (41,6%). Las exposiciones intencionales a medicamentos (incluyendo las sospechas de suicidio y abuso y / o uso indebido de medicamentos) ocurrieron con mayor frecuencia entre los adolescentes (de 13 a 19 años), y representan el 50,2% de las exposiciones en este grupo de edad. En general, la mayoría de las personas expuestas (60,4%) no recibieron tratamiento en un centro de salud; sin embargo, 6,2% ingresaron en un hospital para recibir tratamiento médico y hubo tres muertes. El número y las crecientes tasas de exposiciones a los medicamentos para el TDAH durante el período de estudio son consistentes con las tendencias crecientes en el diagnóstico y la prescripción de medicamentos para el TDAH. Las exposiciones asociadas con sospechas de suicidio o abuso de medicamentos y / o uso indebido entre adolescentes son motivo de especial preocupación.

Conclusiones: La exposición pediátrica involuntaria e intencional a los medicamentos para el TDAH es un problema creciente en EE UU, que afecta a niños de todas las edades.

AARP: el 70% de los adultos que toman medicamentos para la demencia los toman más tiempo del apropiado (AARP: 70% of adults on dementia drugs take them longer than appropriate) *MCNight Senior Living*, 21 de agosto de 2018

<https://www.mcknightsseniorliving.com/home/news/aarp-70-of-adults-on-dementia-drugs-take-them-longer-than-appropriate/>

Traducido por Salud y Fármacos

"Consumir medicamentos de venta con receta a largo plazo puede acarrear costos sustanciales que podrían (y deberían) evitarse si el medicamento ya no es útil o incluso perjudica al paciente", dijo Elizabeth Carter.

Según el estudio realizado por el Instituto de Políticas Públicas de AARP (una asociación de personas mayores de 50 años), el 70% de los adultos que toman medicamentos para la demencia los consumen durante más tiempo del que según la evidencia clínica se considera apropiado, lo que aumenta el potencial de efectos adversos para la salud y genera costos innecesarios para los pacientes y para el sistema de salud.

Los resultados indican que se debe evaluar regularmente a los residentes con demencia y sus regímenes de medicación para garantizar que cualquier medicamento que se tome para la demencia sea efectivo y apropiado, según los autores Elizabeth A. Carter y Leigh Purvis de la AARP.

"Todos los medicamentos de venta con receta tienen efectos secundarios y pueden tener interacciones, a veces peligrosas, por lo que es increíblemente importante mantener la perspectiva general a medida que se recetan nuevos medicamentos", dijo Carter a McKnight's Senior Living. Un tipo de medicamentos que se prescriben para síntomas de demencia como la pérdida de memoria y la confusión, son los inhibidores de la colinesterasa (ChEI) como el donepezil (Aricept), la galantamina (Razadyne) y la rivastigmina (Exelon), y se han asociado a desmayos, ritmo cardíaco anormalmente lento y fractura de cadera, señala el estudio.

Incluso en entornos donde viven personas de la tercera edad, donde los trabajadores pueden no tener la responsabilidad directa de supervisar la atención médica de los residentes, dijo Carter, los trabajadores "pueden alentar y capacitar a los pacientes y / o sus cuidadores para mantener un diálogo abierto con sus proveedores de atención médica para garantizar que los medicamentos de venta con receta que consumen siguen siendo adecuados para sus necesidades de salud".

Ella y Purvis analizaron retrospectivamente los datos anonimizados de las facturas de OptumLabs de casi 71.000 afiliados a Medicare Advantage, de 65 años o más que habían recibido un diagnóstico de demencia entre 2006 y 2015.

De las 36.000 personas que comenzaron a tomar medicamentos aprobados por la FDA para la demencia, el 58% recibió una prescripción de ChEI; el 33% recibió ChEI y memantina (Namenda o Namenda XR); y al 8% se les recetó memantina solamente.

"La evidencia clínica indica que la ChEI y la memantina pueden retrasar el deterioro cognitivo de algunos adultos con demencia durante aproximadamente de tres a 12 meses, mientras que otros pacientes no se benefician en absoluto", dijeron.

Los investigadores encontraron que el 70% de los que tomaban los medicamentos habían estado haciéndolo durante 13 meses o más, un periodo de tiempo no respaldado por la evidencia clínica.

Las prescripciones prolongadas plantean problemas de costos además de problemas de seguridad, dijo Carter.

Ella y Purvis descubrieron que, tras el primer año de uso de medicamentos, es decir, más allá de la duración del tratamiento respaldado por la evidencia clínica, se gastaron hasta US\$18.000 por paciente en medicamentos para la demencia.

El problema "realmente va más allá de los medicamentos para la demencia", dijo Carter. "Los proveedores de atención médica deben reevaluar regularmente todos los medicamentos que recetan a sus pacientes para ayudar a garantizar que sus regímenes de medicamentos sigan siendo apropiados".

A pesar del aumento de las superbacterias, el informe documenta un uso exagerado de antibióticos en la industria porcina (*Despite rise in superbug cases, report finds rampant antibiotic use in pork industry*)

Amy Martyn

ConsumerAffairs, 29 de junio de 2018

<https://www.consumeraffairs.com/news/despite-rise-in-superbug-cases-report-finds-rampant-antibiotic-use-in-pork-industry-062918.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Los expertos dicen que los productores de carne de cerdo están aprovechándose de una laguna en la legislación sobre seguridad alimentaria aprobada por Obama

Las advertencias sobre los graves riesgos de la resistencia a los antibióticos se remontan a 1945, cuando el científico que descubrió la penicilina dijo que temía que un día, en el futuro, "cualquiera pudiera comprar penicilina en las tiendas".

Resulta que en EE UU y otras naciones industrializadas se requiere una receta médica para dispensar antibióticos, lo que impide que el "hombre ignorante", como lo describió el científico Alexander Fleming, compre penicilina en la tienda y se administre una dosis incorrecta. Pero para los animales de granja, las cosas funcionan de otra manera.

Los productores de carne y aves de corral han podido comprar antibióticos a granel en las tiendas de alimentos para animales durante décadas, mientras que los humanos solo podían acceder a los mismos después de una visita al médico para obtener una receta. Ese escenario llevó a que algunos humanos aparentemente se medicaran comprando en PetSmart en lugar de ir a ver a un médico. Pero, lo que es más importante, permitió que los agricultores medicaran a sus animales de manera económica y eficiente.

En las grandes granjas, a los animales que pasaban gran parte de su vida en condiciones de hacinamiento y poco salubres se les administraba de forma rutinaria un cóctel de antibióticos para prevenir enfermedades. Al ser alimentados con antibióticos de manera rutinaria también se demostró que los animales engordaban más rápidamente.

Estos dos factores han hecho del uso masivo de antibióticos una práctica enormemente popular en las mega granjas que han llegado a caracterizar a la industria cárnica estadounidense.

Tras décadas de nuevas y cada vez más aterradoras advertencias de la comunidad de salud pública sobre los riesgos del uso excesivo de antibióticos, es decir, que los medicamentos como la penicilina podrían perder su eficacia frente a las bacterias raras que han evolucionado para resistir a la medicina moderna: El gobierno de EE UU finalmente decidió actuar.

Bajo la administración de Obama, la FDA tomó lo que un ex comisionado dijo que era "el primer paso significativo para resolver esta importante preocupación de salud pública en 20 años".

Las reglas que se introdujeron en 2013 y que se implementaron en enero de 2017 requerían que todos los agricultores obtuvieran

algo así como una receta antes de administrar a sus rebaños antibióticos de importancia médica o antibióticos que también se usan para tratar enfermedades en los seres humanos.

Bajo las reglas de la administración Obama de 2017, antes de que un agricultor pueda comprar antibióticos para su ganado tiene que presentar en la tienda una Directiva de Alimentación Veterinaria (VFD) firmada por un veterinario con licencia, terminando así con la venta libre de antibióticos en las tiendas de mascotas.

Los grupos de seguridad alimentaria expresaron entonces su preocupación porque para los principales productores de carne obtener un VFD podría resultar tan fácil como comprar antibióticos de venta libre, pero esas preocupaciones fueron ignoradas.

El entonces comisionado de la FDA, Michael Taylor afirmó: "Es un gran cambio respecto a la situación actual, en la que los productores de animales pueden ir a una tienda de alimentos y comprar estos medicamentos sin receta y no hay ninguna supervisión."

La industria porcina rechaza los resultados.

Sin embargo, más de un año después, un nuevo informe publicado por el Consejo de Defensa de los Recursos Naturales (NRDC) sugiere que obtener un VFD no es tan difícil después de todo.

Al analizar los datos de las ventas de antibióticos a productores de carne de cerdo, el grupo determinó que los antibióticos de importancia médica continúan vendiéndose aproximadamente en la misma cantidad a los cerdos que a los humanos.

Según el informe, que compara estrictamente las ventas de antibióticos para diferentes animales, la industria porcina constituye una parte significativa de las ventas (37%). Cuando se tiene en cuenta las ventas para ganado y para seres humanos, el NRDC encontró que el 27% de todos los antibióticos de importancia médica que se venden en EE UU van directamente a los cerdos.

"El uso irresponsable de antibióticos en granjas porcinas ha creado las condiciones necesarias para que las bacterias resistentes a los medicamentos, así como los genes que fomentan la resistencia, puedan multiplicarse y propagarse de las granjas a las personas", dice el informe.

El National Pork Producers Council (NPPC), el brazo de cabildeo de la industria porcina sostiene que el informe del NRDC es engañoso porque analiza las ventas de antibióticos en lugar del uso real de antibióticos.

"Si bien la cifra del 37% puede ser correcta, las ventas no son 'usos'", dijo un portavoz de NPPC a ConsumerAffairs por correo electrónico.

Pero incluso si eso es cierto, los grupos de defensa dicen que las ventas siguen siendo una de las pocas opciones confiables para rastrear el uso de antibióticos en la industria cárnica. El informe del NRDC dice que los datos del gobierno sobre el tema son alarmantes, y "la falta de datos claros obstaculiza

innecesariamente los esfuerzos públicos y gubernamentales para reducir el uso excesivo de antibióticos".

La industria porcina también sostiene que los productores de cerdos y vacas son juzgados injustamente porque sus animales viven más tiempo y son más grandes que otros animales, lo que, según dicen, los hace más propensos a enfermarse y requerir antibióticos.

"La industria porcina de EE UU nunca ha dicho que no tenga que participar en el esfuerzo por combatir el problema real de la resistencia a los antibióticos, pero los productores de animales para la alimentación parecen ser el único segmento al que se le ha pedido (¿ordenado?) que aborde el problema" se queja el portavoz del NPPC.

Lagunas reglamentarias

Si bien la industria porcina parece afirmar que está siendo atacada injustamente por la crisis de resistencia a los antibióticos y dice estar amarrada por las regulaciones, la investigación sugiere lo contrario. De hecho, según el Dr. David Wallinga, investigador de salud pública en el NRDC que es el autor del informe de antibióticos, la industria enfrenta muy pocas regulaciones o barreras para obtener antibióticos.

Parte del problema, dice Wallinga, es que las directivas de alimentación que debían funcionar como mandatos para la industria cárnica están mal reguladas y llenas de lagunas.

Por ejemplo, dice que no está claro en la legislación de la era de Obama si los veterinarios que escriben las directivas tienen que escribir una nueva receta cada vez, o si la misma receta puede reutilizarse repetidamente durante un tiempo desconocido en un número desconocido de animales

También señala que un veterinario que trabaja para un productor de carne probablemente hará lo que la compañía quiera, sin importar si es de interés público.

"Lo que se entiende por supervisión veterinaria es una gran área gris", dijo Wallinga a ConsumerAffairs. En última instancia, su informe sugiere que la reforma depende de los principales productores de carne de cerdo y no de las regulaciones gubernamentales.

"El uso excesivo de antibióticos ocurre en una industria de carne de cerdo que en EE UU ha cambiado mucho y está marcadamente dominada por granjas especializadas y grandes... estas entidades tienen el poder de catalizar un cambio muy necesario en la forma en que se usan los antibióticos en toda la cadena de producción de carne de cerdo", concluye el informe.

La creciente epidemia de superbacterias.

Un buen ejemplo de una de esas entidades con el poder para "catalizar un cambio tan necesario" sería la empresa Smithfield Foods. La compañía con sede en Virginia, que técnicamente es una subsidiaria de una corporación enorme de carne de cerdo que tiene su sede en China, sigue siendo la compañía de carne de cerdo más grande de EE UU.

Una agencia de relaciones públicas que representa a Smithfield Foods envió a ConsumerAffairs una declaración preparada

diciendo "Smithfield Foods cuenta con personal veterinario y veterinarios contratados que prescriben los medicamentos necesarios". El portavoz de la agencia respondió a otras preguntas específicas en la página "Política de antibióticos" del sitio web de Smithfield, que afirma que la compañía usa los antibióticos de manera segura y juiciosa.

Pero los investigadores continúan descubriendo evidencia creciente de presencia de superbacterias en granjas y en alimentos. Hace varios años, los investigadores de Ohio descubrieron lo que catalogaron como una superbacteria "extremadamente rara" en una granja de cerdos, y dijeron que no tenían idea de cómo podía haber llegado allí.

Mientras los investigadores en ese momento enfatizaron que no había evidencia de que las superbacterias llegaran a la cadena alimenticia, los investigadores de salud pública siguen descubriendo evidencia de que están apareciendo otras superbacterias en la carne cruda que se vende en las tiendas de comestibles.

El jueves, el Grupo de Trabajo sobre el Ambiente comunicó que su propio análisis de los datos del gobierno federal descubrió que el 71% de las chuletas de cerdo que se venden en las tiendas de comestibles estadounidenses están contaminadas con bacterias resistentes a los antibióticos. El grupo dijo que también era cierto para el 62% de las muestras de carne de res, el 79% de las muestras de pavo y el 36% de las muestras de pollo.

Wallinga, el investigador del NRDC, dice que el uso de antibióticos en granjas avícolas ha disminuido en los últimos años porque los principales productores como Perdue decidieron voluntariamente reducir su uso.

"Pero los consumidores también han intensificado y exigido que el pollo se críe con menos antibióticos", agrega, obligando a los gigantes de la industria a reconsiderar sus prácticas. "Por el contrario, no hemos visto ese tipo de liderazgo por parte de las compañías que producen carne de cerdo, o, con algunas excepciones, por los restaurantes que sirven carne de cerdo".

La Organización Mundial de la Salud ha identificado la resistencia a los antibióticos como una amenaza creciente para la salud pública, y los investigadores en Europa predicen que, si no se toman medidas para solucionarlo, para el año 2050 las superbacterias matarán anualmente a 10 millones de personas en el mundo.

Y ahora, ¿qué hago con los medicamentos que sobraron? Un estudio encontró que los colombianos no saben cómo deshacerse de los fármacos en desuso.

El Tiempo, 2 de octubre de 2018

<https://www.eltiempo.com/vida/salud/que-hacer-con-los-medicamentos-viejos-276286>

La pregunta que titula esta página puede ser recurrente. Pero, según una nueva investigación, muy pocos colombianos saben cómo responderla, lo que, a la larga, puede traducirse en varios riesgos si es que estos fármacos no se desechan correctamente.

En concreto, una encuesta dirigida a 450 personas en Bogotá, Barranquilla, Bucaramanga y Cali encontró que el 86 por ciento no sabe qué hacer con los medicamentos viejos y en desuso.

Este resultado es fruto de una investigación del Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional (Cimun) para el Ministerio de Salud, y tuvo en cuenta además información suministrada por seis laboratorios y cinco instituciones hospitalarias.

Los otros hallazgos sobre la disposición final de los medicamentos que ya no eran usados por los encuestados son igual de preocupantes: 22% los arrojó a la basura, 18% los donó a distintas instituciones, otro 18% no tenía conocimiento sobre el procedimiento adecuado y 6% los botó al inodoro o lavamanos; solo el 3,8% lo entregó en puntos especiales para ser reciclados.

Se pudo establecer que en el 78% de los hogares de los encuestados había medicamentos sobrantes, en el 25% de estos casos porque las personas se mejoraron y dejaron de tomarlos. Sin embargo, un 15% manifestó que había olvidado terminar el tratamiento, un 6% recibió dosis de más de las EPS y un 10% debió cambiar la medicación.

No obstante, las campañas sobre la manera correcta de desechar los medicamentos, según un comunicado de la Universidad Nacional sobre el tema, el 81% de encuestados no tuvieron conocimiento de los puntos donde puede desecharlos en forma apropiada.

Además, el 91% manifestó ser consciente de las posibles afectaciones que podrían causar al medioambiente, pero la mitad consideró que arrojarlos a la basura era un procedimiento adecuado.

Una mirada al estudio

El químico farmacéutico José Julián López, investigador principal del estudio y director del Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional (Cimun), aterrizó los resultados afirmando que, por un lado, son muestra de que las campañas para la recolección de estos productos en desuso no han sido eficaces al informar y, por el otro, hay una discusión profunda sobre la medicalización de la sociedad en mora de darse.

El tema es grave –añade– porque al no desechar correctamente los fármacos hay mayor riesgo de adulteración y falsificación, se impacta el medioambiente y se causa un daño económico al sistema de salud, ya que los medicamentos tienen un costo y “arrojarlos a la basura es quemar dinero”.

En ese sentido, asegura que lo ideal sería que a nadie le sobraran medicamentos en razón de tratamientos cumplidos a cabalidad. Y por eso cuestiona que “como sociedad y país, resulta muy preocupante que nuestro sistema de salud contemple la entrega de medicamentos que no serán empleados”.

Desde el Cimun proponen como posibles soluciones del problema que el Ministerio de Salud les pida a los laboratorios optimizar los programas de producción, de tal manera que se evite generar sobrantes.

Sobre la situación en los hogares, además de incrementar las actividades encaminadas a concientizar al gran público, piden que los especialistas del área farmacéutica estén atentos a instruir a los pacientes sobre la importancia de concluir con la prescripción completa del tratamiento. “Un cambio en los hábitos de vida podría hacer la diferencia”, concluye López.

¿Y cómo va la recolección?

La Corporación Punto Azul, en representación de la industria farmacéutica, es la encargada de la gestión de recolección de residuos de medicamentos en el territorio nacional.

Lo hace en los llamados Puntos Azules, ubicados en las principales droguerías, grandes superficies y almacenes de cadena del país, que son contenedores donde las personas pueden depositar de forma segura los residuos de medicamentos vencidos o parcialmente consumidos. Hay 1.710 de estos puntos en el país. Este programa comenzó en el 2010, y a lo largo de estos años han recogido 598.903 kilogramos consolidados de estos productos. En lo que va del 2018 han recuperado 124.508 kilos, y la meta son 2.000 kilogramos.

Juan Camilo Pinzón, jefe administrativo y de operaciones de este programa, reconoce que mucha gente sigue pensando que aun después de la fecha de vencimiento hay productos que se pueden usar.

“Venimos haciendo estrategias a nivel académico, institucional e investigativo para hacer difusión del programa, para que los Puntos Azules sean parte de la cotidianidad de las personas” afirma.

Recomendaciones básicas

- No toda consulta al médico debe terminar en una prescripción. Los medicamentos son solo una parte del cuidado de la salud.

- Se debe consumir la totalidad del tratamiento que el médico recetó y con los intervalos de dosis recomendados.
- En caso de que la persona se mejore o fallezca y sobren medicamentos, se debe ubicar el Punto Azul más cercano para depositarlos (<http://puntoazul.com.co/donde-estamos-3/>).
- Las cajas, los frascos y las etiquetas se deben destruir o dañar para que no puedan ser reutilizados.
- No regale ni entregue estos medicamentos a otras personas.

Producción pecuaria y emergencia de antibiótico resistencia en Colombia: Revisión sistemática

Arenas NE, et al.

Infectio 2018; 22(2): 110-119

<http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v22n2/0123-9392-inf-22-02-00110.pdf>

El uso extensivo de antibióticos es una práctica comúnmente realizada para aumentar la producción pecuaria. Así, la crianza animal demanda una fuerte presión selectiva para prevenir brotes de infecciones pero que también podría resultar en la emergencia de cepas multidrogoresistentes. El propósito de esta revisión es documentar la posible contribución de las prácticas pecuarias en la emergencia de patógenos zoonóticos que exhiben resistencia a antibióticos en Colombia. Los patógenos resistentes a antibióticos reportados con mayor frecuencia y asociados a alimentos fueron *Salmonella* sp. y *Escherichia coli*. Se encontró que el uso no terapéutico y abuso de antibióticos β -lactámicos, macrólidos y tetraciclinas constituyen la mayor presión selectiva. Adicionalmente, se encontraron estudios locales que reportan la contaminación de fuentes ambientales y alimentos con trazas de antibióticos. La aparición de patógenos resistentes a antibióticos de uso veterinario podría ser producto de la precaria implementación de buenas prácticas pecuarias entorno al componente de sanidad animal.