

### SEGURIDAD EN LA PRESCRIPCIÓN

#### SUMARIO

INTRODUCCIÓN	1
SEGURIDAD Y NUEVOS FÁRMACOS	1
MEDICAMENTOS PREVENTIVOS	5
MEDICAMENTOS SINTOMÁTICOS	6
LA PRESCRIPCIÓN POR PRINCIPIO ACTIVO	7
SEGURIDAD EN LAS PERSONAS MAYORES	7
CONCLUSIONES	8
BIBLIOGRAFÍA	8

**-Ficha técnica.** Como se señaló en el BOLCAN número 2, para prescribir con seguridad es esencial evitar la prescripción de fármacos para lo que no están indicados y autorizados en la **ficha técnica**. Se podría decir que el fármaco más inseguro es el que está mal indicado. Además, la **receta por principio activo** puede ser un instrumento que ayude a disminuir los errores de prescripción.

**- Pacientes mayores.** Además de ser los más vulnerables a los efectos adversos de los fármacos, son los que reciben con mayor frecuencia múltiples medicamentos, por lo que serán el grupo en el que hay que tener especial cuidado.

En los últimos años se han producido diferentes noticias en relación con estos aspectos que repasaremos seguidamente.

#### INTRODUCCIÓN

El aspecto más importante a tener en cuenta a la hora de prescribir con calidad es, después de la eficacia, la seguridad del fármaco. Por ello es importante hacer algunas consideraciones generales:

**- Fármacos de reciente comercialización.** Han sido probados en un número limitado y seleccionado de pacientes, por lo que no existen datos completos de su seguridad en los diferentes perfiles de pacientes que los recibirán. Por esa razón, los medicamentos con menos de **cinco años** en el mercado son marcados con un triángulo amarillo de alerta al prescriptor. De hecho, la mayor parte de los medicamentos que se han retirado del mercado en los últimos años, llevaban poco tiempo de comercialización y sus aportaciones terapéuticas no eran en general muy significativas, comparados con los fármacos ya existentes para las mismas indicaciones<sup>1</sup>.

**-Relación eficacia-seguridad.** De especial importancia en el caso de tratamientos a **pacientes sanos** a los que decidimos tratar determinados factores de riesgo de enfermar como el colesterol, la descalcificación ósea o la hipertensión arterial, o en el caso de **tratamientos sintomáticos no curativos** como el dolor de la artrosis o la acidez de estómago.

#### 1. SEGURIDAD Y NUEVOS FÁRMACOS<sup>2,3</sup>

Como hemos comentado, la aparición de un nuevo medicamento en el mercado sólo implica que su eficacia y su seguridad se ha probado en un número limitado y seleccionado de pacientes. A partir de ese momento es consumido por millares o millones de pacientes cuyo perfil, en muchas ocasiones, es distinto al de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Para intentar detectar esos problemas, existen unos sistemas de farmacovigilancia y se realizan estudios postautorización, pero también es importante que el médico sea prudente a la hora de incorporar a la prescripción los nuevos fármacos. En ocasiones los descubrimientos de problemas de seguridad de los nuevos medicamentos han supuesto la reevaluación más adecuada de los clásicos, como ha sido el caso de los antiinflamatorios y los antipsicóticos.

##### 1.1. AINE

Los AINE son uno de los grupos de fármacos que producen mayor morbilidad debido a la extensión de su uso y a sus efectos

tos secundarios. Dentro de ellos se encuentran los AINE clásicos y más recientemente los inhibidores de la COX 2<sup>4,5</sup>.

**- INHIBIDORES DE LA COX 2 (“COXIB”)**

Estos fármacos presentan un aumento del riesgo cardiovascular que se manifiesta sobre todo por un aumento de infartos de miocardio, pero también de ictus y de problemas vasculares periféricos. Esto provocó la retirada del rofecoxib en 2004 y del valdecoxib en el 2005. Este último además se relacionó con efectos cutáneos graves.

El Etoricoxib no ha sido aprobado por la FDA en Estados Unidos por haberse asociado a incremento de riesgo de IAM, muerte súbita, angina inestable e ictus. En Europa sin embargo se ha permitido, aconsejando que se recete a la dosis menor y el menor tiempo posible. Además se alerta que no debe usarse en HTA no controlada. El parecoxib tiene una alerta de la AEMPS por aumento de riesgo cardiovascular y reacciones cutáneas graves (2004/17).

El celecoxib, como el resto de coxib, está contraindicado en su ficha técnica en toda la patología cardiovascular y ulcerosa activa por las mismas razones. En la nota informativa 2004/15 se advertía:

*... Entretanto, la AEMPS quiere informar a los prescriptores de lo siguiente:*

- 1. De acuerdo con la ficha técnica la dosis recomendada de Celebrex® para el tratamiento de la artrosis es de 200 mg al día y para el tratamiento de la artritis reumatoide de 200 a 400 mg al día. En ningún caso, se deben utilizar dosis superiores a 400 mg.*
- 2. Con la información disponible, referida más arriba, parece prudente aconsejar que la dosis de 400 mg solo se utilice de forma excepcional.*
- 3. Se desaconseja utilizar Celebrex® en pacientes con alto riesgo cardiovascular*
- 4. Existen muchas alternativas eficaces y seguras que se pueden utilizar para el tratamiento del dolor y de la inflamación en las dos enfermedades antedichas, incluso en pacientes con riesgo gastrointestinal.*

**- AINE TRADICIONALES**

Debido al riesgo de los coxib, se revisaron por la agencia española del medicamento (2006/10) los **AINE tradicionales** y se observó que tan sólo el naproxeno a dosis habituales (1000 mg al día) y el ibuprofeno a dosis analgésicas (1200 mg al día), han demostrado tener menor riesgo cardiovascular que los coxib:

*... “Las conclusiones que se extraen para diferentes AINE, que la AEMPS considera que deben conocer los profesionales sanitarios, son las siguientes:*

- **Coxibs:** los datos actualizados continúan indicando un **mayor riesgo aterotrombótico** (principalmente de infarto de miocardio, e incluyendo ictus y problemas vasculares arteriales periféricos en algunos estudios) en comparación con pacientes no tratados. Este riesgo puede suponer, para la mayoría de los pacientes, unos 3 casos extra de episodios aterotrombóticos por cada 1000 años-paciente en tratamiento. Para la población de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, aunque en términos relativos el riesgo es similar (un riesgo relativo cercano a 2), en términos absolutos el riesgo es mayor.*
- **Diclofenaco:** la administración de dosis de 150 mg/día se ha asociado con un **aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos Coxibs** y, en particular, de acuerdo con los resultados del programa de ensayos clínicos MEDAL, al de etoricoxib. Los datos definitivos de este estudio están aún pendientes de su publicación.*
- **Ibuprofeno:** la administración de dosis de **2400 mg/día** (es la dosis máxima autorizada actualmente, y sólo en procesos inflamatorios) puede asociarse con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos. Por otra parte, para dosis de **1200 mg/día** (o inferiores), que son las dosis analgésicas generalmente prescritas y la dosis máxima para los medicamentos con ibuprofeno que no requieren prescripción médica, los estudios epidemiológicos **no han demostrado un incremento de riesgo.***
- **Naproxeno:** los datos actuales sugieren que la administración de 1.000 mg/día implica **menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los Coxibs.** Sin embargo, de ello no puede deducirse un efecto protector. Debe tenerse en cuenta, por otra parte, que en estudios epidemiológicos, naproxeno se ha asociado con un mayor riesgo gastrointestinal que diclofenaco e ibuprofeno*
- **Otros AINE:** Para el resto de AINE comercializados en España **los datos son muy limitados o inexistentes.** Ello se debe a su menor utilización a nivel mundial y a que no han sido elegidos como grupo de comparación en los ensayos clínicos realizados con los Coxibs. Por tanto, **no puede excluirse en ningún caso un incremento de riesgo aterotrombótico.***

*Así pues, los datos ahora disponibles sugieren que los AINE-t, en diversa medida, podrían asociarse a un incremento moderado del riesgo de problemas aterotrombóticos (principalmente infarto de miocardio), en especial cuando se utilizan con dosis altas y de forma continuada”.*

Por otro lado, en julio del 2007 el **piroxicam** pasó a ser fármaco de diagnóstico hospitalario y el **ketorolaco** de uso hospitalario, por su desfavorable relación riesgo beneficio debido a sus problemas gastrointestinales y, en el caso del piroxicam, a reacciones cutáneas graves.

Todos estos fármacos **son tratamientos sintomáticos**, no curativos de enfermedades y en ocasiones pueden tener alternativas con menos efectos adversos, lo que hay que tener presente sobre todo en las personas mayores, más susceptibles a los problemas digestivos y cardiovasculares.

## 1.2. ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS Y TÍPICOS

En el año 2004 datos procedentes de ensayos clínicos mostraron un incremento de riesgo de accidente cerebrovascular para los antipsicóticos atípicos olanzapina y risperidona, y un aumento de mortalidad para olanzapina en pacientes ancianos con demencia.

Posteriormente en el año 2005, un metaanálisis de 17 ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos realizado por la FDA mostró **un aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con demencia que recibían antipsicóticos atípicos** para el tratamiento de los síntomas psicóticos o alteraciones del comportamiento. Los resultados de esta revisión mostraban un incremento de la mortalidad de 1,6-1,7 veces respecto a placebo, fundamentalmente relacionada con acontecimientos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciones (principalmente neumonía).

Tras estos datos se reevaluaron también los **antipsicóticos clásicos**, tras lo cual, la AEMPS lanzó una nota informativa (2008/19) 28 de noviembre de 2008, con las siguientes conclusiones:

- *“El uso de antipsicóticos clásicos en pacientes ancianos con demencia se asocia con un incremento de mortalidad. No se dispone de datos suficientes para establecer diferencias de riesgo entre antipsicóticos clásicos y atípicos o entre antipsicóticos individuales.*
- *Los datos disponibles hasta la fecha no muestran diferencias entre los antipsicóticos clásicos y los atípicos en relación a los trastornos del ritmo o los trastornos isquémicos cerebrales”.*

## 1.3. ANTIBIÓTICOS

En el caso de los antibióticos es muy importante elegir los considerados de primera elección en las guías de práctica clínica. En los últimos años se ha mejorado mucho en la utilización de

antibióticos en Canarias, en particular desde que no se dispensan sin su correspondiente receta.

### - TELITROMICINA

Este medicamento ha tenido alertas por cuadros de hepatotoxicidad graves, por empeoramientos de la Miastenia Gravis y otros efectos secundarios, lo que llevó a la AEMPS (2007/04) a lanzar una alerta:

- *...“Se restringe el uso de telitromicina en tres de sus cuatro indicaciones autorizadas. En bronquitis, sinusitis y faringitis/amigdalitis, telitromicina solo debe utilizarse para infecciones causadas por cepas bacterianas para las que se sospecha o se ha probado que sean resistentes a antibióticos macrólidos o beta-lactámicos, o para pacientes que no puedan ser tratados con estos antibióticos.*
- *No se introducen restricciones para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad.*
- *Contraindicación de telitromicina en pacientes diagnosticados de miastenia gravis.*
- *Se refuerzan las advertencias sobre pérdida de conciencia transitoria y efectos sobre la visión en la información del producto”.*

### - FLUORQUINOLONAS RESPIRATORIAS: LEVOFLOXACINO Y MOXIFLOXACINO

Hace años se retiró el trovafloxacino por casos de hepatotoxicidad mortal y el grepafloxacino.

En el caso de levofloxacino y moxifloxacino, en el 2007 se modificó la ficha técnica incorporando el riesgo de hepatotoxicidad. El moxifloxacino tuvo una alerta (2008/04) sobre reacciones cutáneas graves incluyendo necrosis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson:

- *“Aunque no se conoce su frecuencia con precisión, el tratamiento con moxifloxacino se puede asociar con la aparición de hepatitis fulminante que puede dar lugar a insuficiencia hepática y de reacciones cutáneas ampollas de tipo síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica, que pueden poner en peligro la vida del paciente.*
- *Moxifloxacino está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática y en aquellos con un aumento de las transaminasas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.*
- *Se debe recomendar a los pacientes y/o familiares que consulten con su médico antes de continuar con el tratamiento, si aparecen signos o síntomas de daño hepático como una rápida aparición de astenia asociada con icteri-*

cia, orina oscura o tendencia al sangrado. En tal caso, deben realizarse pruebas/investigaciones de la función hepática.

- Cuando se prescriba moxifloxacin se deben considerar las recomendaciones de las guías clínicas sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos”.

#### - AMOXICILINA / ÁCIDO CLAVULÁNICO

La AEMPS editó una nota informativa sobre un antibiótico antiguo, la amoxicilina con ácido clavulánico, no porque se descubriesen nuevos problemas de seguridad, sino porque existían evidencias de un uso inadecuado en nuestro país.

Este antibiótico es el paradigma de cómo un medicamento seguro se puede convertir en inseguro si se utiliza inadecuadamente. En efecto, porque produce toxicidad hepática que requiere ingreso hospitalario en sólo 1:10.000 casos. Sin embargo en el año 2005 se hicieron en España alrededor de 7 millones de tratamientos con este medicamento, que de esa forma se constituyó en la **primera causa de ingreso hospitalario en adultos por toxicidad hepática medicamentosa** en nuestro país y obligó a realizar una nota a la AEMPS (2006/01) en la que recordaba:

...“ *La asociación amoxicilina-a. clavulánico solo está indicada para las infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de beta-lactamasas. Según los expertos consultados, el patrón epidemiológico de infecciones susceptibles de ser tratadas con esta asociación no justifica en absoluto un uso tan elevado. En este sentido debe de recordarse que:*

- *La resistencia adquirida del neumococo (**S. pneumoniae**) no está mediada por beta-lactamasas, por lo que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia al uso de amoxicilina sola.*
- *Las infecciones del tracto respiratorio superior son frecuentemente virales y en general no requieren tratamiento antibiótico. Las infecciones causadas por S. pyogenes son susceptibles de tratamiento con penicilina V o con amoxicilina. Dado que el **S. pyogenes no es productor de beta-lactamasas**, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia a los antibióticos antes citados y se desaconseja su uso.*
- *Para conocer el tratamiento empírico adecuado a cada infección según la localización y el patrón epidemiológico en España se recomienda **consultar las guías clínicas** de las sociedades científicas...*

#### 1.4. NUEVOS FÁRMACOS DE LA DIABETES MELLITUS

##### - GLITAZONAS

La troglitazona fue retirada por problemas de seguridad. La **pioglitazona y la rosiglitazona** eran unos fármacos que por su mecanismo de acción resultaban prometedores. Sin embargo sus efectos secundarios han resultado ser importantes y han provocado en los últimos años continuas alertas de seguridad por las agencias reguladoras (AEMPS 2008/02, 2007/13, 2007/08, 2007/05). Uno de los efectos adversos es su relación con aumento de casos de edema macular que en ocasiones no revierten al suspender la medicación. También se ha comprobado un aumento de casos de insuficiencia cardíaca, quizás debida a la retención de líquidos que producen. Otra alerta se lanzó tras comprobarse un aumento aproximadamente el doble del número de fracturas en mujeres que toman glitazonas (ADOPT, PROactive). Por último y en el caso de la **rosiglitazona**, un metaanálisis la ha relacionado con aumento del riesgo de infartos de miocardio<sup>6</sup>. Por estas razones en el consenso de la ADA y la EADS de diciembre del 2008 recomiendan no usar la rosiglitazona para el tratamiento de la DM.

##### - INSULINA INHALADA

Fue retirada por el laboratorio fabricante. Se había observado un posible aumento de incidencia de cáncer de pulmón en exfumadores que llevó a la AEMPS a recomendar a los prescriptores una revisión a todos los pacientes con este fármaco (2008/09).

##### - INSULINA GLARGINA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2009/9 de 29 de junio de 2009) ha informado a los profesionales sanitarios sobre la situación actual de la evaluación de los datos procedentes de cuatro estudios observacionales, publicados en junio en la revista Diabetología sobre la posible asociación entre el uso de la insulina glargina (Lantus®) y el desarrollo de cáncer.

*Actualmente, se está llevando a cabo una evaluación detallada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA, cuyas conclusiones serán comunicadas tan pronto estén disponibles. Mientras tanto, la AEMPS, a la luz de los datos publicados puede avanzar las siguientes conclusiones:*

1. *En el momento actual, esta asociación no puede ser confirmada ni descartada y es necesaria una evaluación detallada no solo de los resultados de los mencionados estudios, sino de toda la evidencia científica disponible.*
2. *La insulina es un tratamiento eficaz y seguro y no existe*

evidencia de que cause cáncer. Los resultados de los estudios, en caso de confirmarse, sugieren que determinados análogos de la insulina de duración prolongada podrían estimular el desarrollo de un cáncer ya iniciado.

3. No hay evidencia de riesgo en pacientes con diabetes tipo 1, dado que los estudios incluyeron fundamentalmente pacientes con diabetes tipo 2.

4. Los análogos de insulina de duración de acción corta no parecen asociarse a este riesgo potencial.

En consecuencia, tanto la EMEA como la AEMPS consideran que la información disponible en el momento actual sobre este riesgo potencial es insuficiente como para adoptar medidas reguladoras o recomendar un cambio de tratamiento de los pacientes que utilizan insulina glargina, salvo que se juzgue conveniente, como medida de precaución, a exclusivo criterio médico."

## - RIMONABANT

Este fármaco era un antagonista de los receptores endocannabinoides que se comercializó para el síndrome metabólico y que ha sido retirado en 2009 debido a un aumento de riesgo de depresión y comportamiento suicida.

## 1.5. OTROS FÁRMACOS ASOCIADOS A UN AUMENTO DEL COMPORTAMIENTO SUICIDA

- **VARENICILINA** (AEMPS 2008/01) utilizada para favorecer la deshabituación tabáquica:

- "Champix® (vareniclina) debe utilizarse exclusivamente bajo prescripción médica.
- Debe tenerse especial precaución en pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes. También existe la posibilidad de que cualquier paciente desarrolle síntomas depresivos y debe de informarse a los pacientes en tratamiento a este respecto.
- En el caso de que en un paciente en tratamiento con Champix® aparezcan ideación o comportamiento suicida, debe suspenderse el tratamiento inmediatamente".

## - ANTIEPILEPTICOS

La FDA (31-01-2008)<sup>7</sup> lanzó una alerta en relación con un aumento de aproximadamente el doble de **ideación y comportamiento suicida** (0,43% frente a 0,22% en el grupo placebo) sobre los **once antiepilépticos** más prescritos que incluía: **GA-BAPENTINA, PREGABALINA, CARBAMAZEPINA, FELBAMATO, LAMOTRIGINA, LEVETIRACETAM, OXCARBAZEPINA, TIAGABINA, TOPIRAMATO, VALPROATO Y ZONISAMIDA.**

Obviamente si un paciente es un enfermo de epilepsia, la rela-

ción beneficio-riesgo sería favorable, pero no puede decirse lo mismo si el tratamiento se aplica para una indicación que no esté incluida en la ficha técnica.

## 2. MEDICAMENTOS "PREVENTIVOS"

Cuando se trata de enfermedades graves, es bastante probable que los tratamientos dispongan de una favorable relación beneficio-riesgo. Sin embargo, cuando vamos a actuar sobre un paciente sano, debemos conocer primero su riesgo de enfermar a partir de sus factores de riesgo, y el beneficio y riesgo esperable de los medicamentos a administrar, normalmente medidos en número de pacientes a tratar para evitar un evento (NNT) y número de pacientes a dañar (NND) con nuestra intervención. Cuando el riesgo de enfermar no sea alto, la posibilidad de que el tratamiento farmacológico no sea beneficioso y pueda ser incluso perjudicial es mayor.

### 2.1. FÁRMACOS PARA LA OSTEOPOROSIS

Igual que en el caso de la prevención cardiovascular con estatinas, las evidencias de eficacia de los fármacos para prevenir fracturas se refieren a pacientes que ya las sufren (prevención secundaria) o con alto riesgo de padecerlas.

## - HORMONAS

Un ejemplo de la inadecuada relación beneficio-riesgo fue el uso generalizado de estrógenos y progesterona en mujeres sanas menopáusicas con el objetivo de prevenir una futura osteoporosis, debido a que producen, entre otros problemas, un aumento de riesgo de trombosis venosa profunda y del cáncer de mama a partir de cinco años de tratamiento.

La AEMPS lanzó la última nota informativa (2008/16) de revisión de datos sobre la terapia hormonal en la menopausia con las siguientes conclusiones:

*"...En consecuencia, las recomendaciones de la AEMPS, aplicables a preparados orales, parches transdérmicos, y tibolona, en línea con las realizadas en el año 2004, serían las siguientes:*

- La TH está indicada **para aliviar los síntomas vasomotores asociados a la menopausia** en aquellas mujeres que dichos síntomas le impidan o dificulten realizar sus actividades diarias y por tanto requieran tratamiento. Los riesgos de la TH aumentan con la duración del tratamiento y con

la edad, por ello, tal como recomienda la ficha técnica, **el tratamiento deberá ser a corto plazo (por ejemplo, durante 2 ó 3 años).**

- En la prevención de fracturas osteoporóticas, se requerirá normalmente un tratamiento a largo plazo, dado que el principal factor de riesgo de fracturas osteoporóticas es la edad y que el efecto de prevención desaparece con la interrupción del tratamiento. En estas condiciones, los riesgos se incrementan, por lo que la terapia hormonal debe considerarse un tratamiento de segunda línea, para aquellos casos con riesgo de fractura elevado en los que no pueda ponerse en marcha otro tipo de medidas ni administrarse otro tipo de tratamiento.
- En todos los casos, el tratamiento deberá ser individualizado, valorándose periódicamente la pertinencia de mantenerlo. Todas las mujeres, excepto aquellas que no conserven su útero, deben recibir terapia combinada (estrógenos junto con progestágenos administrados de forma continua o secuencial durante al menos 10 días al mes)
- En mujeres sin sintomatología, no está justificado en ningún caso el tratamiento con terapia hormonal.
- Los estudios disponibles no permiten establecer con suficiente base científica diferencias atendiendo a las dosis o formas sistémicas de administración de los preparados”.

Pese a ese antecedente, ha aparecido un nuevo tratamiento con parches de testosterona para un nuevo diagnóstico, el “trastorno del deseo sexual hipoactivo” en mujeres ooforectomizadas. El tratamiento en forma de parches, tiene efectos secundarios como hirsutismo, acné, pérdida de cabello y voz grave. Al cesar el tratamiento revierten entre un 30% y un 60%. El hirsutismo permanece en más de la mitad de los casos. Los estudios duraron 24 semanas por lo que no son útiles para evaluar posibles efectos cardiovasculares o el cáncer.

Este mismo tratamiento se quiso introducir también para tratar a varones mayores sanos, pero no ha sido aceptado en la ficha técnica.

### - RALOXIFENO

Desde octubre del 2008 la guía británica NICE<sup>8</sup> recomienda no usar el raloxifeno en la prevención primaria de fracturas osteoporóticas por existir una relación beneficio riesgo más desfavorable que con otros fármacos, ya que su eficacia se limita a las fracturas vertebrales (MORE)<sup>9</sup> y se ha relacionado con aumento de riesgo de trombosis venosa profunda y con aumento de ictus mortales (estudio RUTH)<sup>10</sup>.

### - RANELATO DE ESTRONCIO

La AEM realizó una alerta (2007/17) y se produjo una modificación de la ficha técnica, en relación con cuadro poco frecuente pero grave, conocido como DRESS que cursa con fiebre, alteraciones cutáneas, alteraciones renales y hepáticas. Se notificaron 16 casos, dos de ellos mortales<sup>11</sup>.

### - BIFOSFONATOS

En caso de necesidad de tratamiento el alendronato y el risedronato tienen evidencias sobre fracturas vertebrales y de cadera. Estos fármacos se relacionan con un 0,6% anual de trastornos esofágicos.

La FDA (diciembre 2007) realizó una alerta en relación con un aumento de casos de dolores óseos, articulares y musculares que en ocasiones persisten con la supresión del tratamiento.

También los de administración parenteral (zoledrónico y pamidrónico) cuando se usan a las dosis altas en pacientes oncológicos se han relacionado con hasta un 7% de osteonecrosis mandibular<sup>12</sup>. Estos porcentajes no son aplicables a las dosis del tratamiento de la osteoporosis con zoledrónico con los que presenta la misma frecuencia que en los pacientes con osteoporosis sin bifosfonatos.

Para el caso de los tratamientos intravenosos en pacientes oncológicos (y no para el resto), la AEMPS (2005/179) realizó unas recomendaciones:

“Los pacientes con cáncer que vayan a comenzar un tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa deben:

- Antes de iniciar el tratamiento, someterse a una revisión dental.
- Mientras estén recibiendo tratamiento con bisfosfonatos por vía intravenosa, evitar intervenciones dentales invasivas, ya que si el paciente desarrolla una ONM durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar el cuadro clínico.

En el caso de pacientes que requieran intervenciones dentales, se recomienda interrumpir el tratamiento durante un tiempo como medida de precaución, teniendo en cuenta la situación clínica individual de cada paciente”.

## 3. MEDICAMENTOS SINTOMÁTICOS

Algunos fármacos no se usan para curar enfermedades, sino para paliar síntomas. Ya hemos visto algunos ejemplos en los

tratamientos de la artrosis con AINE clásicos o coxib y en el IN-FARMA número 2 se trataron los problemas de los anticatarrales en los niños. Ningún tratamiento está exento de problemas de seguridad al cien por cien y, por tanto, es muy importante evitar tratamientos innecesarios.

En el año 2008 se retiraron en Canarias a través de receta **2,5 millones de envases de inhibidores de la bomba de protones (IBP)**, medio millón más que los habitantes de la Comunidad Autónoma. Paralelamente ese mismo año se presentaron datos inquietantes en relación con la **asociación entre el consumo de estos fármacos y la incidencia de fracturas** que se recopiló en la revista australiana Australian Adverse Drug Reactions Bulletin<sup>13</sup>:

- **Una revisión canadiense**<sup>14</sup>, con datos administrativos que abarca 1996-2004, mostró un aumento del riesgo de **fracturas de cadera para las personas expuestas a los IBP durante 5 años o más**. Después de 7 o más años de exposición a los IBP el riesgo de fracturas de cadera aumentó aún más (OR: 4,55, IC 95% 1.68-12.29, p = 0,002).

- Otra revisión de los datos a partir del año 2000 en el **Hospital Nacional Danés**<sup>15</sup> mostró que la exposición a los **IBP en el año anterior se asoció con un mayor riesgo de fracturas** en general, e incluso un mayor riesgo de fractura de cadera (OR: 1.45, IC 95% 1.28-1.65).

- En el **Reino Unido**<sup>16</sup>, utilizando una base de datos (1987-2003) de médicos generales del Sistema Nacional de Salud (NHS) británico se identificó un **aumento estadísticamente significativo de fracturas de cadera en pacientes con exposición a IBP de más de 1 año**, y también encontró que el riesgo aumentó con la duración del tratamiento y la dosis.

Por ello, recomiendan a sus médicos “prescribir la menor dosis efectiva y evaluar los casos individuales para determinar si sigue siendo necesaria la terapia con IBP. Además, hay que tener en cuenta la **administración concomitante de fármacos** que puedan aumentar el riesgo de fractura y también aquellos que puedan aumentar el riesgo de caídas.”

## 4. LA PRESCRIPCIÓN POR PRINCIPIO ACTIVO

Es sabido que el número de “marcas de fantasía” en nuestro país es desorbitado, lo que está produciendo errores del médico, del farmacéutico y del paciente, ante **nombres de marcas parecidos** que llevan principios activos muy distintos en su interior.

En julio del 2008 la AEMPS lanzó una nota informativa 2008/14 por detectarse errores de medicación por **marcas iguales de medicamentos diferentes en diferentes países (ver BOLCAN Nº 3)**. Por todo ello la AEMPS aconseja entre otras medidas, identificar el principio activo que contiene la marca.

También existen errores al olvidar el principio activo que corresponde a determinada marca, lo que es importante en el caso de alergias.

Es fundamental que los pacientes identifiquen los medicamentos que toman por el principio activo para evitar duplicidades de diferentes marcas que contienen el mismo medicamento (hay principios activos con más de 40 marcas distintas). Este aspecto se ha logrado en el caso del omeprazol, que al recetarse en gran medida por principio activo, ya es identificado por los pacientes, que al ser preguntados responden: “yo tomo omeprazol”.

En Canarias el porcentaje de recetas por principio activo es del 14%, mientras que en Andalucía es del 80%.

Gracias al aumento de prescripción por principio activo, Canarias ha pasado en cinco años de un porcentaje de genéricos del 3,7% al 14% actual. Pese a ello, es la penúltima Comunidad Autónoma en porcentaje de genéricos.

En Estados Unidos el porcentaje de medicamentos genéricos es del 65%, en Alemania el 58% y en el Reino Unido el 50%.

## 5. SEGURIDAD EN LAS PERSONAS MAYORES<sup>17,18</sup>

El grupo de población que sufre más los problemas de seguridad en relación con los medicamentos son las personas mayores.

La mayoría de los ensayos clínicos que estudian la eficacia y seguridad de los fármacos **no incluyen a los pacientes mayores** que, paradójicamente, son los que luego más los consumen (65% del total). El 82% de los mayores consume algún fármaco, la media de consumo es de 3,2 principios activos por persona y de 5 en institucionalizados.

Cuando se toman 7 fármacos la posibilidad de interacción farmacológica es del 82%.

Los problemas con los medicamentos en los mayores se deben a cambios fisiológicos propios de la edad que afectan a la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos, existencia de pluripatología y polimedición que lleva a interacciones, falta de adherencia terapéutica, etc.

Se calcula que el 50-70% de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en los mayores son evitables.

Algunas recomendaciones para aumentar la seguridad de prescripción en las personas mayores serían:

1. Diagnosticar y seleccionar primero las medidas no farmacológicas.
2. No tratar síntomas, sino diagnósticos.
3. Si aparece un síntoma, comprobar que no sea el efecto secundario de un fármaco.
4. Hacer una "anamnesis farmacológica" sobre todo lo que toma el paciente y valorar simplificaciones.
5. Antes de introducir nuevos medicamentos valorar la retirada de otros.
6. Aplicar medidas para mejorar la adhesión al tratamiento.
7. Evitar fármacos de especial riesgo en ancianos (criterios de BEERS).
8. Iniciar los tratamientos con dosis bajas.
9. No usar fármacos de utilidad terapéutica baja (UTB).
10. Prescribir para indicaciones autorizadas en la ficha técnica del medicamento.
11. Precaución con los nuevos fármacos.
12. Prescribir por principio activo.

## CONCLUSIONES

- La relación eficacia-seguridad es un aspecto esencial a la hora de prescribir, sobre todo en tratamientos a pacientes sanos con factores de riesgo y también en tratamientos sintomáticos o de problemas de salud poco importantes.
- Los nuevos fármacos tienen unos datos de seguridad limitados y deben ser incorporados a la prescripción con mucha precaución.
- Prescribir para las indicaciones autorizadas en la ficha técnica e identificar el medicamento en la receta por principio activo pueden ayudar a disminuir errores en la prescripción.
- Los pacientes mayores son especialmente sensibles a los efectos adversos de los fármacos y reciben con frecuencia múltiples medicamentos, con lo que serán el grupo en el que hay que ser más cuidadosos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de medicamentos y Productos sanitarios. Alertas de seguridad. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>

2. Llor C, Barceló ME. La cara oculta de los nuevos fármacos. AMF 2008; 4: 615-21.

3. Baos Vicente V. Controversias en el uso de nuevos fármacos 2009. Disponible en: <http://www.cap-semfyc.com/fCap.php?VmVYlHVuYSBhY3R1YWxpemFjafNu&MTey>

4. CADIME. Seguridad de los AINEs tradicionales y COXIBs: puesta al día. Boletín terapéutico andaluz 2008; 24(6)

5. Garjón Parra J, Imízcoz Zubicaray MA, Amézqueta Goñi C. Antiinflamatorios no esteroideos y riesgo cardiovascular. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra 2008; 16(5): 77-87.

6. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457-71.

7. FDA Alerts Health Care Providers to Risk of Suicidal Thoughts and Behavior with Antiepileptic Medications. FDA News. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01786.html>

8. NICE Technology Appraisal Guidance. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA160guidance.pdf>

9. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA. 1999;282:637-45

10. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M et al. Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. N Eng J Med 2006; 355: 125-37

11. Agencia Española de medicamentos y Productos sanitarios. Ranelato de estroncio (Protelos®, Osseor®): riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref 2007/17. 16 de noviembre de 2007. Disponible en: [http://www.sgened.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL\\_2007-17.pdf](http://www.sgened.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL_2007-17.pdf)

12. Osteonecrosis of the jaw due biphosphonates. Prescrire Int 2008; 17: 202-3.

13. Proton pump inhibitors and posible fracture risk. Aust Adv Drug Reactions Bull 2009; 28 (1): 3. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm>

14. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis related fractures. CAMJ 2008; 179(4): 319-326

15. Vestergaard P, rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medication and the risk of fracture. Calcif Tissue Int 2006; 79: 76-83

16. Yang Y, Lewis J, Epstein S, Metz D. Long term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006; 296: 2947-53

17. Servicio Madrileño de Salud. Utilización de medicamentos en el anciano. Salud Madrid 2008; 15(8): 29-36

18. Espinosa Almendro JM, Muñoz Cobos F, Baena Díez JM, Redondo Sánchez J. Uso de fármacos en las personas mayores. El médico 2008

**Autores:** Fernández San José B (Médico de Familia, DGF), Acosta Artilles M (Farmacéutico, HUGC Dr. Negrín), López Muñoz E (Farmacéutica, GSS de Fuerteventura), Velaz Suárez A (Farmacéutica, CHUIMI), Aguiar Bautista JA (Médico de Familia, DGF), Olmo Quintana V (Farmacéutico, DGF).

**Edita:** Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de Salud / SERVICIO CANARIO DE SALUD

**ISSN:** 1889-0938

**Depósito Legal:** GC 1102-2008

Pueden solicitar el envío del boletín remitiendo un correo a [jagubau@gobiernodecanarias.org](mailto:jagubau@gobiernodecanarias.org)