

# Información terapéutica

## del Sistema Nacional de Salud

Volumen 35, Nº 2/2011

### Sumario

- |  |       |
|--|-------|
| Abordaje integral de la demencia   | p. 39 |
| Uso de las estatinas en prevención primaria  | p. 46 |
| Ética en la prescripción   | p. 57 |
| Nuevos principios activos:<br>Febuxostat, Pazopanib.   | p. 64 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuevos en EFG y en Medicamentos huérfanos durante primer semestre 2011.</li> </ul>  |       |
| Informaciones sobre seguridad de medicamentos:   | p. 67 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Notas sobre Farmacovigilancia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>-Suspensión comercialización: Rosiglitazona, Sitaxentán</li> <li>-Dronedarona: alteraciones hepáticas</li> <li>-Bifosfonatos: fracturas atípicas de fémur.</li> </ul> </li> </ul> |       |
| Noticias y temas de interés:   | p. 70 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guía del SNS para la publicidad de medicamentos dirigida al público.</li> </ul>   |       |

# Abordaje integral de la demencia

**Castellanos Pinedo, F.** Neurólogo. Coordinador Regional del PIDEX. Servicio Extremeño de Salud. Mérida.

**Cid Gala, M.** Psicólogo. Coordinador Técnico de Gerencia. Servicio Extremeño de Promoción de la Autonomía y Atención a la Dependencia. Mérida.

**Duque San Juan, P.** Neuropsicólogo clínico. Director de Formación. Servicio de Daño Cerebral. Hospital NISA Aguas Vivas. Valencia.

**Zurdo Martín.** Neurólogo. Unidad de Neurología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Consejería de Sanidad y Dependencia, Junta de Extremadura. Mérida.

## RESUMEN

La demencia es uno de los problemas de salud pública más importantes a los que se enfrenta nuestra sociedad. Su alta prevalencia en la población anciana, unida al envejecimiento de la pirámide poblacional, la ausencia de tratamientos efectivos y el alto grado de dependencia que sufren los pacientes, hacen que sus repercusiones médicas, personales, familiares, sociales y económicas sean de grandes proporciones. El diagnóstico correcto y temprano, el tratamiento farmacológico y no farmacológico, la adecuada valoración social y asignación de recursos de atención a la dependencia y la atención al cuidador son los elementos clave del abordaje integral de la demencia. En este artículo se revisan las necesidades del paciente con demencia y las posibles estrategias para su abordaje integral.

**PALABRAS CLAVE:** Demencia, atención integral, dependencia.

## ABSTRACT

Dementia is one of most important public health issues for the society. Its high prevalence in the elderly population, coupled with the progressive aging of the population, the absence of an effective therapy and the high degree of dependence experienced by patients, cause severe implications on medical, personal, familial, social and economic aspects. Correct and early diagnosis, drug and non-pharmacological treatment, adequate social assessment and dependency care resources allocation, and caregiver's care are the key elements of a holistic approach to dementia. This article reviews the needs of patients with dementia and the possible strategies for a comprehensive approach to this topic.

**KEY WORDS:** Dementia, comprehensive care, dependency.

*Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 39-45*

## Introducción

La demencia es un síndrome caracterizado por la aparición de un deterioro intelectual, que afecta a múltiples dominios cognitivos y tiene repercusión sobre la capacidad funcional del sujeto. En nuestro medio la causa más frecuente son las enfermedades neurodegenerativas y, entre ellas, la enfermedad de Alzheimer (EA). La demencia es, sin duda, uno de los problemas de salud pública más importantes a los que se enfrenta nuestra sociedad. Su alta prevalencia en la población anciana, la ausencia de tratamientos efectivos y el alto grado de dependencia que sufren los pacientes hacen que sus repercusiones médicas, personales, familiares, sociales y económicas sean de grandes proporciones.

El aumento de la esperanza de vida en países desarrollados y el envejecimiento de la población hacen

prever un aumento del número de casos en las próximas décadas, que hará que la cifra actual se multiplique entre dos y tres veces en el año 2050. Por otro lado, es de esperar que la investigación terapéutica en la demencia, y más específicamente en la EA, alumbre nuevos tratamientos que será necesario costear, y que al mismo tiempo nos obligarán a mejorar nuestra capacidad de diagnóstico, para que este sea más temprano y específico<sup>(1)</sup>.

Ante esta situación, la sociedad debe desarrollar estrategias para abordar el problema de la demencia desde un punto de vista global, atendiendo por igual a las necesidades sanitarias, sociales, económicas y legales, y sin perder de vista las consecuencias sobre el cuidador.

En este artículo se revisan las necesidades del paciente con demencia y sus cuidadores, y las posibles estrategias de abordaje integral.

## Epidemiología e impacto socioeconómico de la demencia

La prevalencia de la demencia y de la EA en España se ha estimado en el 10,9% y el 7,7% respectivamente en la población mayor de 70 años<sup>(2)</sup>. Es un hecho conocido que la prevalencia de la demencia se duplica cada 5 años entre los 65 y los 85 años de edad<sup>(3)</sup>. Su incidencia es algo más elevada en mujeres que en hombres, sobre todo en la EA.

La edad y los factores de riesgo vascular, junto con algunos factores genéticos en la EA (aplotipo 4 de la apolipoproteína E) son hoy reconocidos como los principales factores de riesgo para padecer una demencia<sup>(3)</sup>.

A medida que la pirámide de población vaya envejeciendo en las próximas décadas se producirá un aumento total, y en porcentaje sobre la población general, del número de personas con demencia. En el caso de la EA, se ha estimado que, si no surgen tratamientos capaces de modificar el curso de la enfermedad, la población con esta enfermedad aumentará en los Estados Unidos desde los aproximadamente 3 millones de casos actuales hasta una cifra que oscilará entre los 8 y los 13 millones de personas en 2050<sup>(4)</sup>.

La aparición de un caso de demencia suele tener un efecto devastador en el entorno familiar del paciente desde el punto de vista afectivo, a lo que se une la carga que supone la discapacidad y dependencia secundarias, el gasto sanitario y en ayudas, la posibilidad de institucionalización y las consecuencias legales del diagnóstico.

Una reciente revisión de los estudios realizados en diversos países europeos concluye que el coste económico de la atención a la demencia es elevado, con una media estimada de 28.000 € anuales por paciente en Europa, aunque con grandes diferencias entre países<sup>(4)</sup>. En España se estiman cifras entre 27.000 € y 37.000 € anuales, de los que el mayor porcentaje corresponde al gasto derivado del cuidado informal del paciente (77-81%), mientras que sólo el 10-13% corresponde al gasto sanitario y el 6-12% al cuidado formal o profesional, no sanitario. Estas cifras de gasto sanitario contrastan con las más elevadas que se observan en países de nuestro entorno (21-56% del coste total) y nos indican que el margen de ahorro económico en este aspecto es pequeño en nuestro país. El gasto en cuidados informales deriva fundamentalmente del número de horas de dedicación del cuidador, que aumenta en función del grado de evolución de la enfermedad.

En la actualidad existen diversos fármacos aprobados para el tratamiento de la EA, cuyo mecanismo de acción se basa en la modulación de la neurotransmisión colinérgica o glutamatérgica, habiéndose demostrado efectos positivos sobre la función cognitiva, si bien su impacto en la situación global de los pacientes es modesto y se ha puesto en duda su coste-efectividad<sup>(5)</sup>.

Entre los posibles escenarios futuros, podemos encontrarnos en la situación más favorable, que sería el descubrimiento de un tratamiento que modificase de forma significativa el curso de la EA. Esta situación obligaría a los proveedores de salud a aumentar el gasto sanitario, tanto en recursos para procurar una detección y diagnóstico en

fases iniciales de la enfermedad, como en gasto farmacéutico, pero probablemente disminuiría el coste en cuidados no sanitarios. El otro posible escenario es sin duda peor: si no se encuentra un tratamiento capaz de alterar el curso de la enfermedad el gasto sanitario seguirá aumentando debido a la comorbilidad en las fases avanzadas, y el gasto en medidas de atención a la dependencia se multiplicará<sup>(1)</sup>.

## Atención sanitaria de la demencia

La elevada prevalencia de la demencia y su manejo principalmente ambulatorio hacen que el ámbito sanitario natural de esta dolencia sea la atención primaria. El médico de atención primaria (MAP) debe estar familiarizado con sus síntomas y disponer de conocimientos y habilidades suficientes para su prevención, detección, diagnóstico inicial, seguimiento y tratamiento de los síntomas más comunes.

El neurólogo es el especialista de referencia para los pacientes con demencia y quien debe determinar el diagnóstico definitivo y las pautas de tratamiento para el deterioro cognitivo (DC) y los síntomas conductuales y neurológicos, con el apoyo de otros especialistas, como geriatra y psiquiatra.

La evaluación detallada de las funciones cognitivas, por medio de la neuropsicología, es a día de hoy una herramienta indispensable para un correcto diagnóstico y seguimiento del paciente<sup>(6)</sup>.

### 1. Prevención

Aunque a día de hoy no puede establecerse ninguna recomendación apoyada en las evidencias científicas, el control de los factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus e hiperlipidemia) y mantener una actividad física y mental diaria son medidas que teóricamente podrían reducir el riesgo de padecer demencia<sup>(7)</sup>. En cualquier caso, son medidas saludables y beneficiosas para el estado de salud del paciente.

### 2. Detección

Detectar supone observar o descubrir determinados signos que puedan orientar hacia la existencia de un problema, pero también comprobar que los signos observados realmente se corresponden con el problema que se pretende detectar, en este caso, un DC. La sospecha de DC o demencia puede establecerse por distintos profesionales a través de la observación (enfermera, trabajador social, otros profesionales sanitarios, etc.). El siguiente paso debe ser que el paciente o sus familiares acudan a su MAP, que debe realizar una historia clínica lo más detallada posible sobre los síntomas que orientan a una merma de facultades mentales y evaluar si existen datos consistentes que apunten a la existencia de un DC. Es importante obtener los datos de un informador fiable, habitualmente un familiar cercano al paciente.

### 3. Diagnóstico

#### 3.1. Diagnóstico sindrómico

El objetivo en esta fase diagnóstica es confirmar la sospecha de demencia o DC, según los criterios diagnósticos in-

ternacionalmente aceptados<sup>(8,9)</sup>. La anamnesis deberá ser completada con datos sobre posibles enfermedades concomitantes o toma de medicamentos que puedan influir en la situación mental del paciente, prestando especial atención a la depresión, por su alta prevalencia y su influencia sobre las funciones cognitivas, especialmente sobre la memoria. El siguiente paso será realizar una exploración neuropsicológica básica, mediante un test cognitivo breve o de cribado. En nuestro país los más utilizados son el Mini-mental State Examination, el Memory Impairment Screening y el Test del reloj<sup>(10)</sup>, si bien en los últimos años se han desarrollado otros test breves, que pueden ser aplicados también en la población iletrada<sup>(11)</sup>. Es recomendable realizar un estudio analítico para descartar enfermedades sistémicas que puedan condicionar un trastorno cognitivo, como el hipotiroidismo o el déficit de vitamina B<sub>12</sub>.

### 3.2. Diagnóstico etiológico

En esta fase se intenta concretar que tipo de demencia tiene el paciente y cual es su causa más probable, para lo que es preciso la participación de un equipo especializado y coordinado por un neurólogo. La anamnesis especializada debe orientarse no sólo hacia los datos de DC, sino hacia otros posibles síntomas conductuales y neurológicos acompañantes, que puedan orientar el diagnóstico. La mayor parte de los pacientes precisarán un estudio neuropsicológico detallado, realizado por un neuropsicólogo, que es el profesional formado específicamente en esta disciplina, mediante la aplicación de instrumentos diagnósticos de valoración cognitiva global, que será necesario complementar en algunos casos con herramientas específicas para el estudio de determinadas funciones cognitivas<sup>(10)</sup>.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realizará por los datos de la clínica y el perfil neuropsicológico del paciente. Se tratará, en general, de un diagnóstico en grado de probabilidad, basado en el uso de criterios diagnósticos, con el apoyo de las pruebas complementarias.

Todo paciente diagnosticado de DC o demencia, debe tener un estudio de neuroimagen, bien una tomografía axial computerizada o una resonancia magnética, que servirá para descartar causas potencialmente tratables, como tumor o hidrocefalia, evaluar la existencia, grado y tipo de patología cerebrovascular asociada, y como apoyo al diagnóstico de algunas enfermedades neurodegenerativas (atrofia lobar en las degeneraciones frontotemporales o atrofia del hipocampo en la EA, por ejemplo)<sup>(6)</sup>.

Las pruebas de neuroimagen funcional por técnicas de medicina nuclear, como la tomografía por emisión de fotón único y la tomografía por emisión de positrones, pueden aportar información cuando existen dudas sobre el diagnóstico, pero no se recomienda su uso rutinario en el diagnóstico de la demencia<sup>(6)</sup>.

Existe un amplio abanico de pruebas diagnósticas que pueden ser necesarias para el diagnóstico diferencial en función de la sospecha clínica (estudios genéticos, serología a sífilis u otros agentes infecciosos, electroencefalograma, punción lumbar, estudio Doppler de troncos supraaórticos, etc.). No se recomienda el genotipado rutinario de

ApoE en la sospecha de EA<sup>(6)</sup>. En la figura 1 se expone el algoritmo diagnóstico para el estudio del paciente con DC o demencia propuesto en el Plan Integral de Atención Sociosanitaria al Deterioro Cognitivo en Extremadura (PIDEX)<sup>(12)</sup>.

## 4. Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico, el siguiente paso es evaluar las posibilidades de tratamiento. El manejo del paciente con demencia debe partir de un enfoque global, que contemple la situación clínica del paciente, la existencia o no de síntomas conductuales, la comorbilidad, el medio en que vive y, por último, las características de cuidador y sus posibilidades de supervisión de la correcta toma de la medicación y de vigilancia de los efectos secundarios.

### 4.1. Tratamiento farmacológico

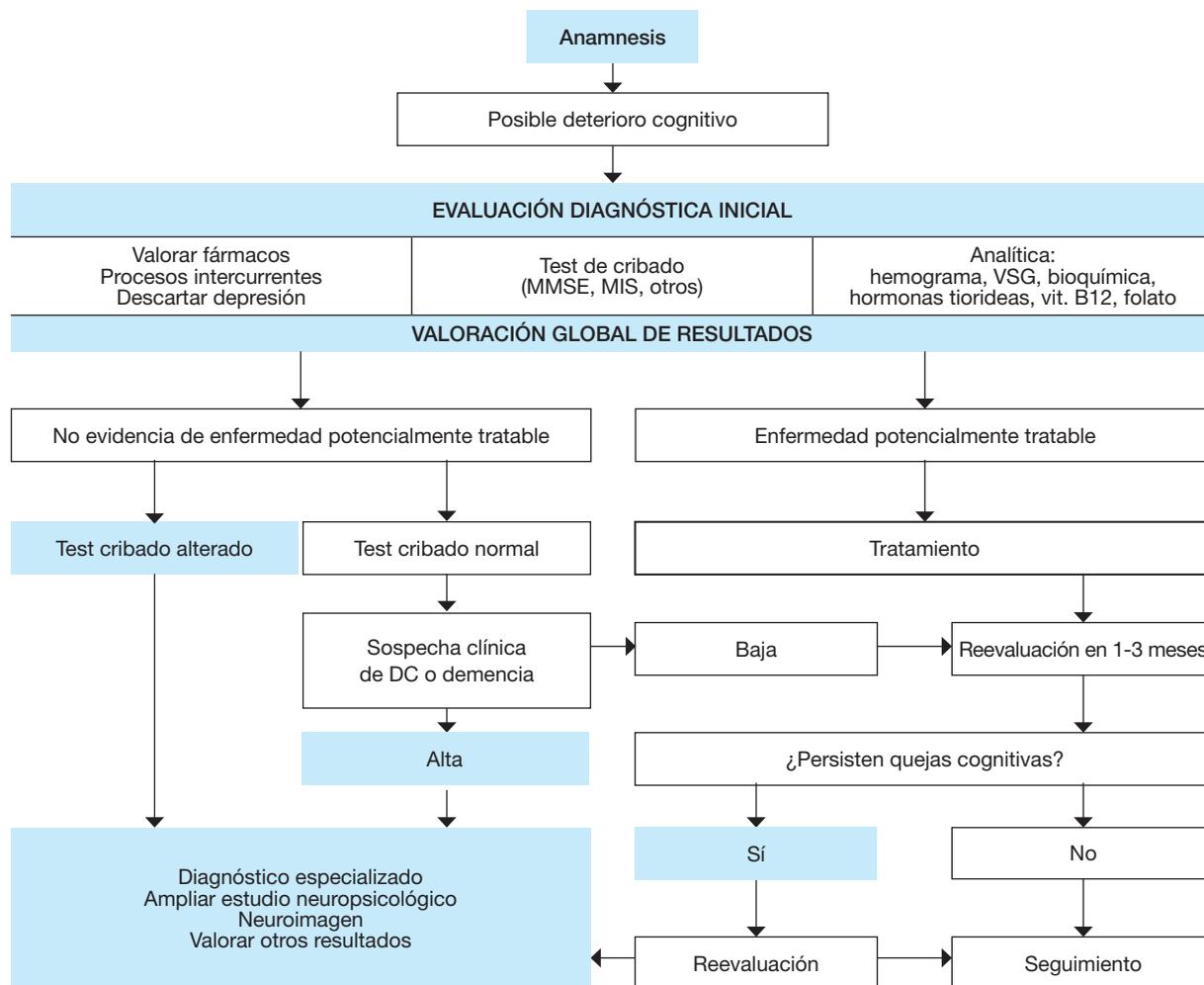
Como se ha comentado, existen varios fármacos aprobados para el tratamiento del trastorno cognitivo de la EA: tres inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina), indicados en la EA en fase leve a moderada<sup>(13)</sup>, y un antagonista del receptor N-metil D-aspartato (NMDA) del glutamato (memantina), indicado en la EA moderada a grave<sup>(14)</sup>. Rivastigmina está además indicada en la demencia asociada a enfermedad de Parkinson<sup>(15)</sup>.

El correcto manejo de los trastornos de la conducta es otro eje fundamental en el abordaje terapéutico de estos pacientes. El tratamiento farmacológico debe complementarse con una adecuada formación del cuidador para afrontar las situaciones conflictivas. Los fármacos más utilizados son antidepresivos, antipsicóticos y algunos anticomociales. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina también pueden ser de ayuda en el manejo de estos síntomas<sup>(16)</sup>. El único antipsicótico con indicación aprobada para el tratamiento de los trastornos de conducta en la demencia es la risperidona. Existe un gran debate sobre los riesgos de la utilización de antipsicóticos atípicos en pacientes con demencia, dado que algunos estudios indican que pueden aumentar el riesgo de muerte<sup>(17)</sup>, lo que ha hecho que las autoridades sanitarias hayan impuesto restricciones a su uso en mayores de 75 años. Sin embargo, es posible que este riesgo sea inherente a todos los antipsicóticos, tanto clásicos como atípicos<sup>(18)</sup>, por lo que debe evaluarse la relación riesgo-beneficio del uso de cualquiera de estos fármacos en cada paciente.

### 4.2. Tratamiento no farmacológico

Existen cada vez más evidencias de los beneficios de los tratamientos no farmacológicos en la demencia<sup>(19)</sup>. En concreto, los programas de estimulación cognitiva han demostrado efectos favorables sobre la cognición y la conducta en pacientes con EA leve a moderada. Otros tipos de medidas, como el entrenamiento en las actividades de la vida diaria y las terapias dirigidas al control de los trastornos de conducta, han demostrado también ser eficaces.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico del deterioro cognitivo propuesto en el PIDEX



Abreviaturas: MMSE: Mini-Mental Status Examination, MIS: Memory Impairment Screening.

## 5. Información

La información es esencial para el manejo del paciente con demencia. Esta información debe entenderse en dos sentidos:

- la comunicación al paciente (según su situación) y a sus familiares del diagnóstico, sus consecuencias y las posibilidades de tratamiento;
- la transmisión de la información necesaria al resto de agentes que pueden intervenir a la atención al paciente. En este caso, los destinatarios fundamentales deben ser los componentes del equipo de atención primaria, incluyendo al trabajador social como principal gestor de las medidas de atención a la dependencia. Este flujo de información debe ser siempre bidireccional en ambos casos. Dependiendo de la red asistencial existente, las posibilidades de comunicación entre profesionales son amplias. En la figura 2 se expone el diagrama de flujos de información propuesto en el PIDEX<sup>(12)</sup>.

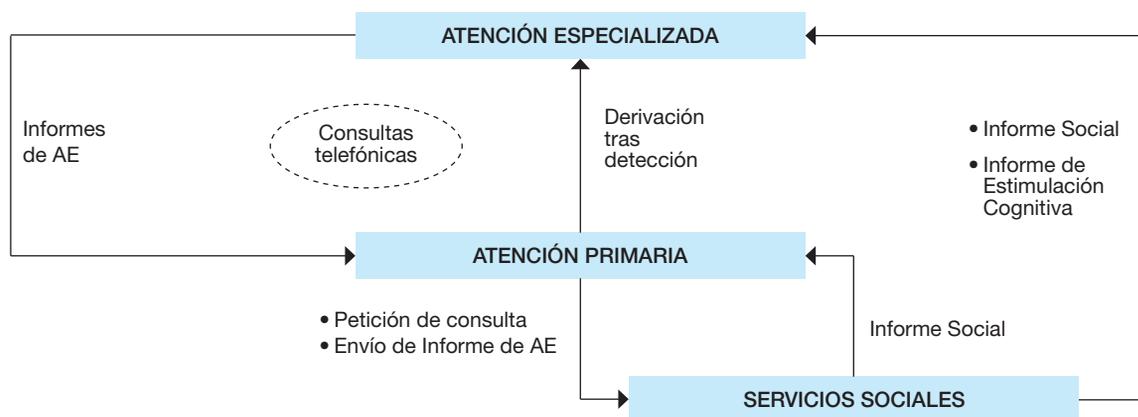
## 6. Seguimiento

La demencia es un proceso dinámico. En algunos tipos de demencia se producen fluctuaciones clínicas, pero la norma es que el curso clínico consista en un deterioro cognitivo y funcional lentamente progresivo. Las necesidades de los pacientes van cambiando con la evolución de la enfermedad en todos los aspectos, por lo que es necesario establecer un calendario de revisiones que se adapte a los tiempos de la enfermedad. En general, los MAP deben revisar a sus pacientes con más frecuencia e incluso estos pueden acudir “a demanda”. En el caso del neurólogo y el resto de especialistas, es recomendable que el seguimiento se realice como mínimo cada 6 meses, aunque es necesario individualizar cada caso.

## 7. Cuidados en el paciente terminal

En los estados finales de la demencia, el paciente pierde su capacidad de comunicación efectiva y sus habilidades

**Figura 2. Diagrama de flujo de la información en el modelo PÍDEX de atención sociosanitaria a la demencia.**



Abreviatura: AE: atención especializada.

motoras, con una dependencia absoluta para todas las actividades de la vida diaria. En estas situaciones, el peso del manejo del paciente en el ámbito sanitario debe recaer en los equipos de atención primaria y de residencias, con el apoyo de los equipos de cuidados paliativos si fuera necesario. Los cuidados de enfermería y el adecuado entrenamiento de los cuidadores, bien sean profesionales o informales, son fundamentales para evitar complicaciones como la aparición de úlceras por presión, broncoaspiraciones, caídas, fracturas, etc. Estas enfermedades comórbidas son la principal causa de mortalidad en los pacientes con demencia terminal<sup>(20)</sup>.

## Atención a la dependencia

### 1. Diagnóstico social

La correcta atención a la dependencia generada por una demencia y la consiguiente asignación de recursos dependen de una adecuada valoración sanitaria y de la existencia de vías ágiles de comunicación entre los profesionales de ambos ámbitos, incluyendo un lenguaje común y unos criterios preestablecidos. Además de esto, es imprescindible la consideración de otras variables meramente sociales. Por tanto, para la correcta valoración del grado de dependencia y de la cantidad y tipos de recursos que requiere un paciente con demencia, es preciso establecer el diagnóstico de su situación social a partir de las siguientes variables<sup>(12)</sup>:

- Una correcta evaluación médica, incluyendo un diagnóstico y estadiaje precisos.
- Valoración social de la unidad de convivencia, de la competencia del cuidador, situación de la vivienda y situación económica.

- Valoración de la necesidad de ayuda o grado de autonomía del paciente para las actividades de la vida diaria.
- Valoración de las potenciales situaciones de estrés del cuidador (por edad avanzada, enfermedad, situación laboral, etc.)
- Valoración de la red social de apoyo, entendiendo como tal al cuidador y la unidad familiar u otras personas allegadas que puedan colaborar con él en la atención al paciente. Dependiendo de su estructura, grado de cohesión interna y cercanía física al paciente, podemos definir si la red social de apoyo es estable, frágil o inexistente.

### 2. Asignación de recursos

En nuestro país, desde la entrada en vigor de la Ley de la Dependencia (Ley 39/2006)<sup>(21)</sup>, todas las ayudas deben canalizarse a través de los cauces establecidos en la misma. Sin embargo, las necesidades de los pacientes y los cuidadores con frecuencia no pueden esperar y es necesario adoptar medidas inmediatas.

En la tabla I se expone un listado de posibles recursos y servicios que pueden ser útiles en los pacientes con demencia y que deberán valorarse individualmente en función del diagnóstico social. La institucionalización del paciente debe plantearse de forma individualizada, pues depende de distintas variables relacionadas con la persona y su entorno, pero en general debe plantearse cuando el deterioro funcional y/o la situación conductual del paciente superan la competencia del cuidador o provocan su claudicación, con una red social de apoyo frágil o inexistente.

**Tabla I. Recursos y servicios disponibles para la atención a la dependencia del paciente con demencia.**

Recursos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Servicio de Atención Diurna (Centro de Día) para Personas con Demencia</li> <li>• Centro Residencial para Personas Dependientes</li> <li>• Unidad de Atención Especializada en Demencia en Centro Residencial para Personas Mayores</li> <li>• Asociaciones de Familiares</li> </ul>
Servicios
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teleasistencia</li> <li>• Ayudas económicas</li> <li>• Ayudas técnicas</li> <li>• Ayuda a domicilio para cuidados personales</li> <li>• Ayuda a domicilio para atención doméstica</li> <li>• Seguimiento social a domicilio</li> <li>• Comida a domicilio</li> <li>• Lavandería a domicilio</li> <li>• Lavandería y comedor social</li> <li>• Servicio de apoyo a familiares</li> </ul>

### 3. Atención al cuidador

La atención sociosanitaria al paciente con demencia debe incluir entre sus objetivos la atención a las necesidades del cuidador, pieza clave en el sostenimiento de la persona con demencia<sup>(22)</sup>. Esto es aún más importante en sociedades, como la de nuestro país, en las que la atención al paciente está fundamentalmente en manos de cuidadores informales, que son en su mayoría familiares, como quedó reflejado en el estudio EUROCARE<sup>(23)</sup>. El cuidador asume un gran coste personal por su dedicación al paciente, en términos económicos, laborales, sociales (disminución del tiempo de ocio y relaciones sociales fuera del hogar) y de salud psíquica y física<sup>(22)</sup>. Además, existen estudios que demuestran que los programas de formación y apoyo al cuidador pueden retrasar la institucionalización del paciente<sup>(19)</sup>.

Entre los posibles servicios de apoyo a familiares y cuidadores informales se encuentran los siguientes<sup>(12)</sup>:

- Servicios de información y orientación, incluyendo puntos de atención directa o servicios de atención telefónica o telemática centralizados.
- Formación: cursos o actividades formativas impartidas por profesionales con experiencia en la atención a pacientes con demencia, destinados a mejorar las habilidades del cuidador y su comprensión del problema.
- Atención psicosocial, en forma de intervenciones individuales o grupos de autoayuda.
- Respiro a domicilio y estancias temporales: servicios destinados a suplir las funciones del cuidador durante un periodo corto de tiempo, por necesidad de descanso o porque circunstancias excepcionales le impidan atender al paciente. Este servicio puede tener lugar en el domicilio del paciente o, más frecuentemente, a través de una estancia breve en un centro residencial.

### Coordinación sociosanitaria

La coordinación entre distintos niveles de atención, de forma que se garantice la continuidad de los cuidados y la atención integral a personas con un determinado problema de salud debe ser un objetivo prioritario de las administraciones públicas.

Entre las diversas estrategias posibles y útiles para lograr esta coordinación sociosanitaria en la atención a las personas con demencia se encuentran las siguientes<sup>(24)</sup>:

- a) la planificación conjunta de las actuaciones por parte de los responsables de la atención sanitaria y de la atención a la dependencia, con el asesoramiento de profesionales y expertos de ambos ámbitos;
- b) la formación de los profesionales;
- c) el desarrollo de sistemas de información en los que los profesionales puedan integrar la información clínica y social en una única plataforma;
- d) la valoración interdisciplinar y el desarrollo de protocolos de actuación; y
- e) el establecimiento de vías de comunicación que permitan el seguimiento de las actuaciones y la retroalimentación de los profesionales.

La coordinación sociosanitaria no puede depender de la simple redacción de un plan o de determinados protocolos por un grupo de profesionales “representativos” y de gestores, que pueden o no ser seguidos por el resto de profesionales. Es indispensable establecer mecanismos que permitan la implicación real de los distintos agentes y que pasen de forma ineludible por la formación y la comunicación. Además, el programa diseñado debe ser dinámico y permitir la adaptación a las circunstancias cambiantes derivadas de un nuevo contexto sanitario o social.

### Aspectos legales de la demencia

La demencia plantea importantes problemas jurídicos, en ocasiones de difícil solución, cuya descripción escapan a los objetivos de este trabajo. Destaca entre ellos la decisión de incapacitar jurídicamente a la persona con demencia, incapacitación que deberá tener unos límites específicos dependiendo de la situación del paciente, designando el juez a la persona o personas encargadas de su tutela o curatela. La valoración de la capacidad de toma de decisiones de un paciente con DC o demencia es una tarea complicada que requiere de una evaluación cualificada. En España existe una propuesta de consenso en este sentido, plasmada en el denominado Documento Sitges<sup>(25)</sup>.

### Las asociaciones de familiares y enfermos

El colectivo de asociaciones tiene una extraordinaria importancia ya que representa la voz de las personas que sufren demencia y sus familiares y conoce de primera mano cuales son las necesidades de los afectados y las carencias en su atención. Es por ello imprescindible para la administración pública y los profesionales mantener un vínculo de comunicación y colaboración constante con

las asociaciones, dado que su experiencia y cercanía a los afectados las convierte en un vehículo ideal para la información y formación del cuidador, entre otros aspectos.

## Conclusiones

La demencia es, sin duda, una de las epidemias del siglo XXI, para la que los responsables de las políticas sanitarias y sociales deben buscar soluciones innovadoras y eficaces. En la actualidad, debe ser contemplada como un problema sociosanitario, en el que la carga de las medidas sociales o de apoyo a la dependencia va cobrando más peso a medida que avanza la enfermedad y el individuo va perdiendo autonomía. En un escenario futuro, en el que fuera posible contar con un tratamiento efectivo para la EA –principal causa de demencia–, que fuera capaz de modificar el curso de la enfermedad, la carga de la atención probablemente se desplazaría hacia los aspectos sanitarios, pero por el momento esta expectativa no se vislumbra a corto plazo<sup>(26)</sup>.

El diagnóstico correcto y temprano, el tratamiento farmacológico y no farmacológico, una adecuada asignación de recursos de atención a la dependencia -acorde a la situación funcional y circunstancias sociales del individuo-, y la atención al cuidador son los elementos claves del abordaje integral de la demencia.

## Bibliografía

1. Sloane PD, Zimmerman S, Suchindran C, Reed P, et al. The public health impact of Alzheimer's disease, 2000-2050: potential implication of treatment advances. *Annu Rev Public Health* 2002; 23: 213-231.
2. Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, et al.: Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: The PRATICON Study. *Neuroepidemiology* 2007; 28:224-234.
3. López Pousa S. La demencia: concepto y epidemiología. En: Alberca R, López Pousa S (eds.). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (3ª ed.). Madrid: Panamericana, 2006. Pp 33-42.
4. Jönsson L, Wimo A. The cost of dementia in Europe: a review of the evidence, and methodological considerations. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 391-403.
5. Loveman E, Green C, Kirby J, et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess* 2006; 10: iii-iv, ix-xi, 1-160.
6. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al; on behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1236-1248.
7. Daviglus ML, Bell CC, Berrettini W, Bowen PE, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: preventing Alzheimer disease and cognitive decline. *Ann Intern Med* 2010; 153: 176-181.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th edition. Washington DC, 1994.
9. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders*. World Health Organization, Geneva, 1992.
10. Peña Casanova J, Gramunt Fombuena N, Gich Fullà J. *Test neuropsicológicos. Fundamentos para una neurología clínica basada en evidencias*. Barcelona: Masson, 2004.
11. Carnero Pardo C, Sáez-Zea C, Montiel Navarro L, Del Sazo P, et al. Utilidad diagnóstica del Test de las Fotos (Fototest) en deterioro cognitivo y demencia. *Neurología* 2007; 22: 860-869.
12. Castellanos Pinedo F, Cid Gala M, Duque San Juan P, Zurdo M, Toribio R. Plan Integral de atención sociosanitaria al deterioro cognitivo en Extremadura (PIDEX). Primera parte: demencias degenerativas. Junta de Extremadura, 2007.
13. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 211-225.
14. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöfler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 20-27.
15. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-2518.
16. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2010; 22: 346-372.
17. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294: 1934-1943.
18. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007; 176: 627-632.
19. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: A systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30: 161-178.
20. Guehne U, Riedel-Heller S, Angermeyer MC: Mortality in dementia. *Neuroepidemiology* 2005; 25: 153-162.
21. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia. Boletín Oficial del Estado nº 299, 15 de diciembre de 2006.
22. Schulz R, Martire LM. Family caregiving of persons with dementia: prevalence, health effects, and support strategies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 240-249.
23. Schneider J, Murria J, Benerjee S, Mann A. EURO CARE: a cross-national study of co-resident spouse carers for people with Alzheimer's disease: I factors associated with carer burden. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 651-661.
24. Martínez Riera JR, Sanjuán Quiles A. ¿Por qué hablamos de continuidad de cuidados cuando realmente queremos decir satisfacción profesional? *Rev Adm Sanit* 2009; 7: 661-682.
25. Boada Rovira M, Robles Bayón A (eds.). Documento Sitges 2009. Capacidad para tomar decisiones durante la evolución de una demencia: reflexiones, derechos y propuestas de evaluación. Barcelona: Ed. Glosa, 2009.
26. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010; 9: 702-16.

# Uso de las estatinas en prevención primaria

**Mostaza J.M., Lahoz C., García-Iglesias F., Estirado E., Ruiz-Rivas J., González-Alegre T., Laguna F.** Unidad de Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos III, Madrid.

## RESUMEN

El tratamiento con estatinas ha demostrado ser eficaz para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en sujetos en prevención primaria. Actualmente se recomienda su utilización en pacientes con un colesterol-LDL superior a 100 mg/dl y que además tengan diabetes o un riesgo de muerte cardiovascular a 10 años igual o superior al 5% estimado mediante las tablas de riesgo del proyecto SCORE adaptadas a España. El objetivo terapéutico sería reducir el colesterol-LDL por debajo de 100 mg/dl o, si fuera factible, por debajo de 80 mg/dl. Dado el progresivo descenso del precio de las estatinas y sus datos de seguridad a largo plazo, es posible que en un futuro se amplíen sus indicaciones para tratar a sujetos con un riesgo aún menor.

**PALABRAS CLAVE:** Estatinas, Prevención primaria, enfermedad cardiovascular.

## ABSTRACT

Treatment with statins has demonstrated significant reductions in cardiovascular morbidity and mortality in primary prevention. They are currently recommended for the treatment of subjects with an LDL-cholesterol above 100 mg/dl and with diabetes mellitus, or with a risk of cardiovascular mortality above 5% in the next 10 years, according to the SCORE project scale adapted for Spain. The therapeutic objective is to decrease the LDL-cholesterol below 100 mg/dl or, if feasible, below 80 mg/dl. Due to the progressive reduction in the cost of statins it is possible than, in the near future, the indications for statin treatment will broaden to include lower risk individuals.

**KEY WORDS:** Statins, Primary prevention, cardiovascular disease

*Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 46-56.*

## ¿Por qué es importante la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular?

La prevención primaria de la enfermedad cardiovascular se definiría como el conjunto de actuaciones dirigidas a reducir el riesgo de una primera complicación coronaria o cerebrovascular. Su importancia viene motivada por varios hechos:

1. Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países industrializados, tanto en hombres como en mujeres, y se espera un progresivo incremento de su incidencia durante las próximas décadas, debido principalmente a las previsiones de un marcado incremento en las tasas poblacionales de obesidad y diabetes.
2. Su tasa de letalidad, es decir, la proporción de pacientes que fallece al presentarse una primera complicación cardiovascular, es muy elevada. Datos pro-

cedentes del Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario II (PRIAMHO II) demuestran que en nuestro país, la mortalidad durante el año posterior a un infarto agudo de miocardio (IAM) es de un 16,4% en pacientes que llegan a ser atendidos en un Hospital<sup>(1)</sup>. Sin embargo, el número de sujetos que fallecen sin llegar a una institución sanitaria es muy alto, pudiéndose estimar que en total, un 50% de los sujetos que presentan un IAM fallece antes del primer mes<sup>(2)</sup>. Cifras similares aparecen en pacientes con ictus. En el estudio Rochester<sup>(3)</sup> un 20% de los sujetos que presentaron un ictus fallecieron en el momento del episodio.

3. Las secuelas posteriores a un episodio coronario agudo, como la insuficiencia cardíaca, las arritmias y el riesgo de embolismo sistémico, representan problemas adicionales de salud con una gran carga asistencial. Esta carga asistencial es aun mayor en los pacientes que han padecido un ictus. En el estudio de Rochester<sup>(3)</sup> antes referido, un 71% de los

pacientes que sobrevivieron lo hicieron con secuelas neurológicas. Por todo ello la prevención de una primera complicación cardiovascular es, en muchos casos, no sólo la única manera de evitar una muerte prematura, sino también de evitar secuelas clínicas que van a limitar la calidad de vida y la supervivencia posterior de un paciente.

## Estrategias de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

Las estrategias de prevención primaria podrían dividirse en dos grandes grupos:

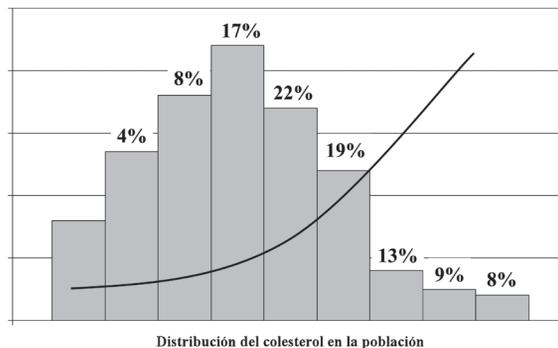
- 1. Poblacionales**, encaminadas a introducir cambios dirigidos al total de la población con la intención de reducir globalmente su riesgo cardiovascular.
- 2. Individuales**, que identifican y actúan sobre sujetos concretos, con un elevado riesgo de presentar un episodio coronario o cerebrovascular agudo.

La importancia de ambas aproximaciones, y referida al colesterol, viene representada en la figura 1<sup>(4)</sup>. Si bien la tasa de mortalidad coronaria es superior en los sujetos con concentraciones elevadas de colesterol, la baja prevalencia de hipercolesterolemia grave en la población implica que la mayoría de muertes coronarias se producirán en personas con concentraciones de colesterol normales o moderadamente altas. Las acciones preventivas poblacionales estarían encaminadas a reducir la concentración de colesterol en el global de la población, trasladando así la campana de distribución de colesterol hacia la izquierda. Estas estrategias se enmarcan en el campo de la salud pública y van dirigidas a impulsar estilos de vida saludables, como mejorar la alimentación, promover la actividad física y reducir el consumo de tabaco.

Las acciones preventivas individuales estarían dirigidas a los sujetos de alto riesgo, situados en el lado derecho de la campana. Si bien suponen un porcentaje bajo del total de muertes atribuibles a este problema, en ellos la actuación preventiva sería más eficiente. Estas acciones estarían encaminadas a tratar mediante cambios en los hábitos de vida o fármacos, factores de riesgo concretos, como la hipercolesterolemia.

Varias medidas han demostrado su eficacia en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, dentro de las cuales se incluirían la dieta, el ejercicio, el control de la presión arterial, la reducción del colesterol y la administración de antiagregantes. De todas ellas, el descenso del colesterol con estatinas es una de las estrategias más eficaces en términos de reducción de eventos cardiovasculares. En el presente trabajo repasaremos su utilidad para prevenir el riesgo de una primera complicación cardiovascular, sus efectos adversos, sus indicaciones y los objetivos del tratamiento.

**Figura 1. Distribución poblacional de colesterol y muertes coronarias en relación con su concentración.**



Las columnas indican la distribución del colesterol en la población. El número sobre cada columna indica el porcentaje de muertes de causa coronaria del total de la población que se han producido para ese nivel de colesterol. Puede observarse como porcentualmente, la mayoría de muertes coronarias se producen en personas con concentraciones de colesterol normales o moderadamente elevadas. La curva indica la tasa de mortalidad coronaria en función de la concentración de colesterol. Si bien en números absolutos, y debido al bajo número de sujetos con hipercolesterolemia importante en la población, las muertes coronarias son menores con concentraciones elevadas de colesterol, la tasa de enfermedad coronaria es mayor cuanto mayor es su concentración (Tomado de<sup>(4)</sup>).

## Estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

Diversos ensayos clínicos (tabla I) han demostrado que la utilización de estatinas en prevención primaria retrasa la progresión de la arteriosclerosis carotídea, reduce la necesidad de realizar procedimientos de revascularización, desciende la morbilidad y mortalidad cardiovascular y disminuye la mortalidad total, independientemente del sexo, la edad, la concentración basal de colesterol y de la presencia de otros factores de riesgo asociados<sup>(5-14)</sup>.

Estos resultados han sido agrupados en distintos meta-análisis<sup>(15-20)</sup>, los cuales reflejan que el tratamiento con estatinas en prevención primaria reduce la tasa de complicaciones coronarias en aproximadamente un 30%, la tasa de complicaciones cerebrovasculares en un 20%, la mortalidad coronaria en un 20% y la mortalidad por cualquier causa en un 10% (tabla II). Los meta-análisis difieren entre sí en el número y tipo de ensayos introducidos, en la inclusión de ensayos con pacientes sólo en prevención primaria o con pacientes en prevención primaria y secundaria, y en la utilización de datos individuales de cada participante o de datos agrupados. Los resultados también sugieren que reducciones más marcadas del colesterol se asocian con mayores descensos en la tasa de complicaciones cardiovasculares, si bien, dado lo heterogéneo de los estudios, se debe ser cauto en su interpretación y en realizar recomendaciones definitivas al respecto.

**Tabla I. Principales estudios con estatinas que han incluido pacientes en prevención primaria.**

	PREVENCIÓN PRIMARIA					PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA*		
	WOSCOPS <sup>(7)</sup> n=6595	AFCAPS/ TEXCAP <sup>(8)</sup> n=6605	ASCOT <sup>(9)</sup> n=10305	CARDS <sup>(10)</sup> n=2838	JUPITER <sup>(11)</sup> n = 17802	ALLHAT <sup>(14)</sup> n=10355	PROSPER <sup>(6)</sup> n=5804	HPS <sup>(5)</sup> n=20536
Fármaco	Pravastatina 40 mg/día	Lovastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10 mg	Atorvastatina 10 mg	Rosuvastatina 20 mg	Pravastatina 40 mg/día	Pravastatina 40 mg/día	Simvastatina 40 mg
Seguimiento (años)	4,9	5,2	3,3	3,9	1,9	4,8	3,2	5
C-LDL basal (mg/dL)	192	150	131	118	108	146	153	136
Reducción (%):								
C-LDL	26	25	35	40	50	28	34	29
IAM fatal y no fatal	31	40	36	35	54	9 (NS)	19	27
Revasculari- zación	37	33	NC	31 (NS)	46	NC	18 (NS)	24
Mortalidad cardiovas- cular	32	NC	10 (NS)	34 (NS)	NC	1 (NS)	15 (NS)	17
Mortalidad total	22 (p=0,052)	NC	13 (NS)	27 (p=0,059)	20	1 (NS)	3 (NS)	13

NC No consta. NS No significativo. \*Se incluyen datos combinados de prevención 1ª y 2ª.

**Tabla II. Meta-análisis de ensayos clínicos con estatinas en prevención primaria**

	CTT LANCET 2005 <sup>(15)</sup>	Thavendiranathan ARCH INTERN MED 2006 <sup>(16)</sup>	Mills JACC 2008 <sup>(17)</sup>	Brugts JJ BMJ 2009 <sup>(18)</sup>	Raye ARCH INTERN MED 2010 <sup>(19)</sup>	COCHRANE 2010 <sup>(20)</sup>
Mortalidad total		8% (ns)	7%	12%	9% (ns)	17%
Mortalidad coronaria	19% NNT 250*	23% (ns)		12% (ns)	NE	22% (ns)
Eventos coronarios fatales y no fatales	28% NNT 56*	29% NNT 60**		30% NNT 77***	NE	28%
Ictus fatales y no fatales	17% NNT 200*	14% NNT 268**	12%	19% NNT 250***	NE	22%
Revasculari- zación	24% NNT 83*	34% NNT 93**	16% (ns)	33%	NE	34%
Nº ensayos incluidos (n)		7 (42848)	20 (63899)	10 (70388)	11 (65229)	14 (34272)
¿Datos individua- les?	Si	No	No	No	No	No

\* Durante 5 años y por cada reducción en 40 mg/dl de colesterol. \*\* Durante 4,3 años. \*\*\* Durante 4,1 años.

## ¿A quién reducir el colesterol en prevención primaria?

Si las estatinas fueran gratuitas y su tasa de efectos adversos nula, probablemente estaría indicado administrarlas a una gran parte de la población. Sin embargo, cualquier tratamiento farmacológico preventivo representa un gasto económico y conlleva diversos efectos adversos. Además se desconoce su efecto a largo plazo en prevención primaria. Todo ello obliga a identificar a aquellos colectivos en los que el beneficio, en términos de reducción de complicaciones vasculares, supere sus inconvenientes. Como ya se ha indicado, los meta-análisis demuestran que el tratamiento hipolipemiante con estatinas desciende entre un 20% y un 25% las complicaciones cardiovasculares en pacientes en prevención primaria, independientemente del sexo, la edad y su riesgo basal. Por tanto, un mismo descenso relativo en la tasa de complicaciones cardiovasculares se traducirá en una mayor reducción absoluta del riesgo cuanto mayor sea el riesgo basal (tabla III). Si un paciente tuviera un riesgo bajo de complicaciones cardiovasculares a 10 años, por ejemplo del 5%, reducirlo en un 20% significaría que por cada 100 personas de estas características que recibieran tratamiento en lugar de 5 serían 4 las que desarrollarían una complicación cardiovascular. Es decir, necesitaríamos tratar a 100 personas para evitar que una de ellas tuviera una complicación vascular. El paradigma sería una persona que no tuviera ningún riesgo, tratarle no mejoraría su pronóstico. Por el contrario, cuanto mayor fuera el riesgo, mayor sería el beneficio absoluto y por tanto la eficiencia de la intervención. En sujetos de alto riesgo, por ejemplo del 30%, reducir en un 20% su riesgo vascular con estatinas significaría que en lugar de 30 pacientes, serían 24 los que desarrollarían la complicación vascular. Es decir estaríamos evitando 6 complicaciones vasculares por cada 100 pacientes tratados o, lo que es lo mismo, necesitaríamos tratar tan solo a 16 para evitar un evento. Actualmente en los países occidentales, se considera de forma arbitraria, que una persona es candidata a recibir medidas preventivas enérgicas, cuando el riesgo de sufrir una complicación coronaria se sitúe por encima del 20% en los próximos 10 años, o cuando el riesgo de muerte cardiovascular sea igual o superior al 5% en los próximos 10 años. Esta cifra debería ser dinámica, dado que la eficiencia de una intervención no sólo depende del riesgo basal sino también de su coste.

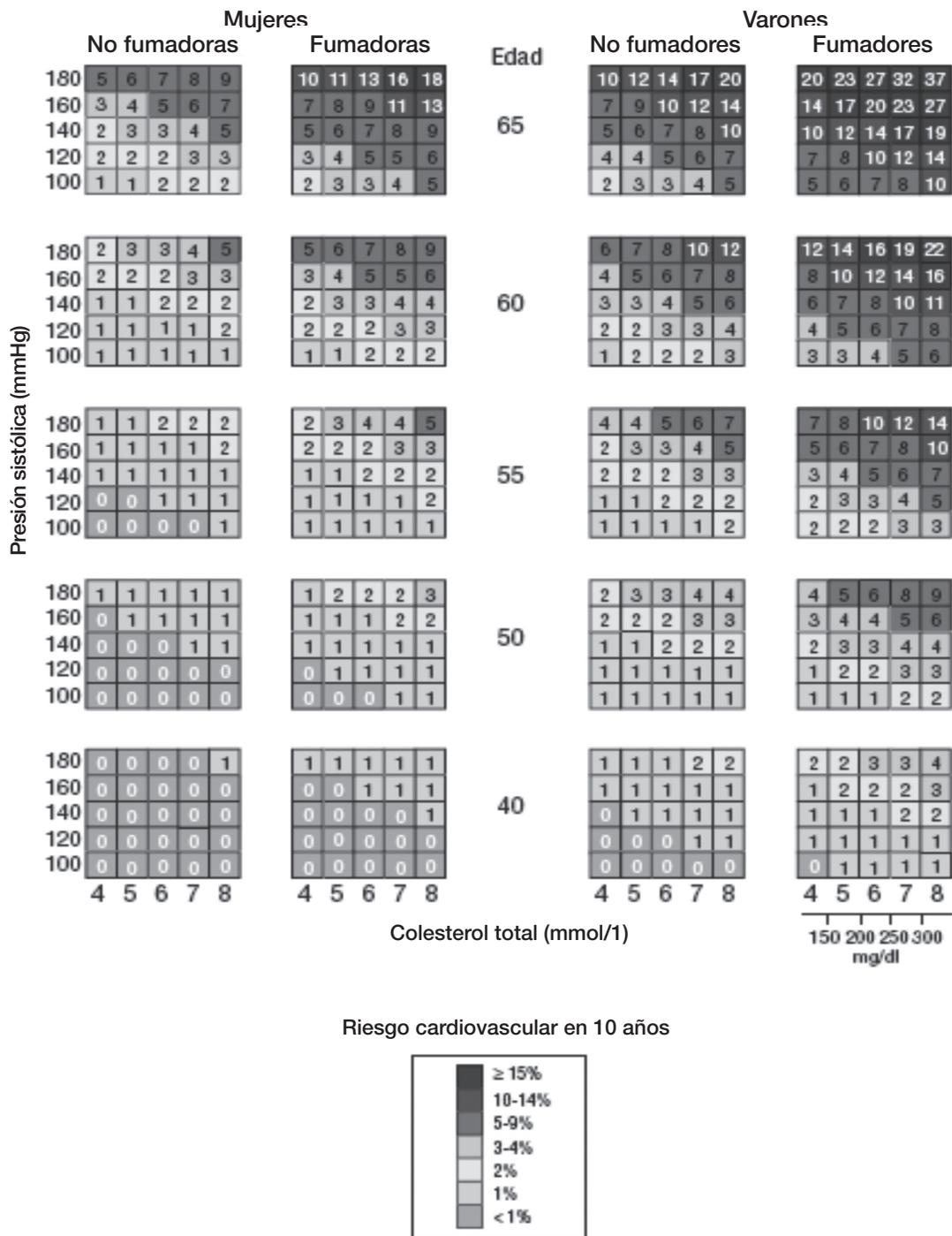
El riesgo cardiovascular viene determinado por la carga global de factores de riesgo de una determinada persona. Los pacientes con enfermedad cardiovascular en cualquier territorio y los sujetos con diabetes mellitus tienen ya un riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular superior al 20% y, por tanto, son considera-

dos de alto riesgo. Sin embargo, en personas sin diabetes en prevención primaria, el cálculo del riesgo vascular requiere integrar los factores de riesgo de un determinado individuo en ecuaciones y/o tablas que nos permitan estimar las probabilidades que tiene de sufrir una complicación cardiovascular en los próximos años. Las ecuaciones de riesgo deberían aplicarse a toda persona mayor de 40 años para estimar su riesgo cardiovascular. Los factores de riesgo que suelen ser incluidos en estas ecuaciones son la edad, el sexo, la concentración de colesterol total o de colesterol-LDL, la concentración de colesterol-HDL, el tabaquismo y la presión arterial. Sabiendo las limitaciones que tienen las tablas de riesgo, especialmente su adaptación a nuestro país, las actualmente recomendadas por el Ministerio de Sanidad y por el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) son la adaptación española de las tablas procedentes del proyecto SCORE<sup>(21)</sup> (figura 2). Estas tablas, al igual que otras, infravaloran el riesgo en personas con alteraciones importantes en algunos factores de riesgo cardiovascular, como en casos de hipertensión arterial grave o dislipemias genéticas, en sujetos con historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, en pacientes con un colesterol-HDL muy bajo y en sujetos con síndrome metabólico. En estas situaciones se requiere una valoración individualizada de las necesidades de tratamiento. Las tablas del proyecto SCORE penalizan a las personas de menor edad, dado que se dirigen a estimar la mortalidad y no la morbilidad y, por el contrario, consideran de alto riesgo, y por tanto candidatos a tratamiento hipolipemiante, a un porcentaje muy elevado de sujetos de edades avanzadas.

**Tabla III. Reducción absoluta del riesgo (RAR) y número de pacientes que se necesita tratar (NNT) durante 10 años para una misma reducción relativa del riesgo (RRR) en función del riesgo basal.**

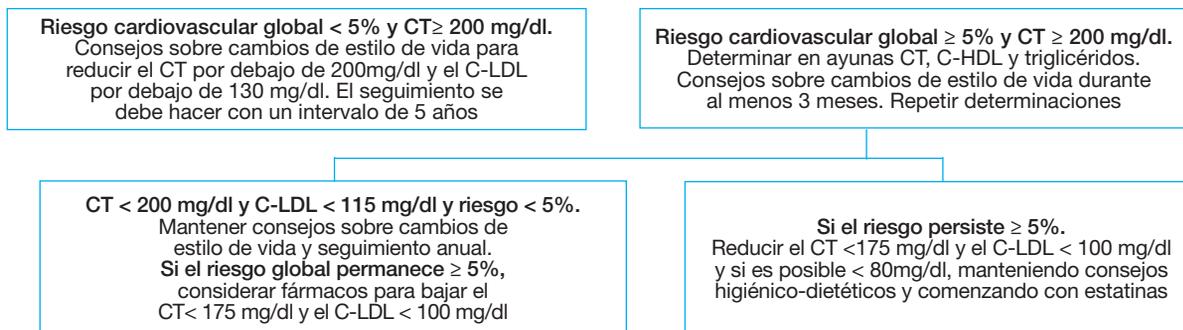
Riesgo basal	RRR	REDUCCIÓN ABSOLUTA	RAR	NNT
5%	20%	5% → 4%	1%	100
10%	20%	10% → 8%	2%	50
15%	20%	15% → 12%	3%	33
20%	20%	20% → 16%	4%	25
25%	20%	25% → 20%	5%	20
30%	20%	30% → 24%	6%	17

Figura 2. Tablas de riesgo de proyecto SCORE adaptadas a España\*.



\* El número en el interior de cada casilla indica las probabilidades de muerte cardiovascular a 10 años.

**Figura 3. Algoritmo de decisiones de tratamiento en función del riesgo cardiovascular estimado mediante las tablas del SCORE y la concentración de colesterol total (CT) y colesterol-LDL (C-LDL) en pacientes no diabéticos en prevención primaria.**



### ¿A quién tratar y cuanto bajar el colesterol en sujetos en prevención primaria?

Según las Guías de Consenso de la Tercera Joint Task Force Europea para la prevención de la enfermedad cardiovascular<sup>(22)</sup>, el tratamiento hipolipemiente con estatinas debería recomendarse a los pacientes con diabetes ellitas y a aquellos sujetos en prevención primaria que tuvieran un colesterol-LDL > 100 mg/dl y un riesgo de muerte cardiovascular igual o superior al 5% en los próximos 10 años (figura 3). El objetivo terapéutico sería reducir el colesterol-LDL por debajo de 100 mg/dl ó, si fuera factible, por debajo de 80 mg/dl. Como se ha comentado previamente, en algunas circunstancias las tablas pueden infraestimar el riesgo y, en esos casos, la decisión de iniciar tratamiento hipolipemiente debe tomarse de forma individualizada. En aquellos sujetos con concentraciones de colesterol muy elevadas, en muchas ocasiones como consecuencia de una hipercolesterolemia familiar, la indicación de tratamiento hipolipemiente es independiente de la estimación del riesgo, recomendándose el tratamiento a toda persona con un colesterol-LDL por encima de 240 mg/dl.

Cualquier tratamiento farmacológico debe ir siempre acompañado de recomendaciones sobre la dieta, el abandono del tabaquismo, el mantenimiento del peso ideal y la realización de actividad física regular. Cuando exista indicación de tratamiento para descender el colesterol, éste siempre debe realizarse con estatinas, el grupo terapéutico que ha demostrado evidencias irrefutables sobre la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

### Estatinas

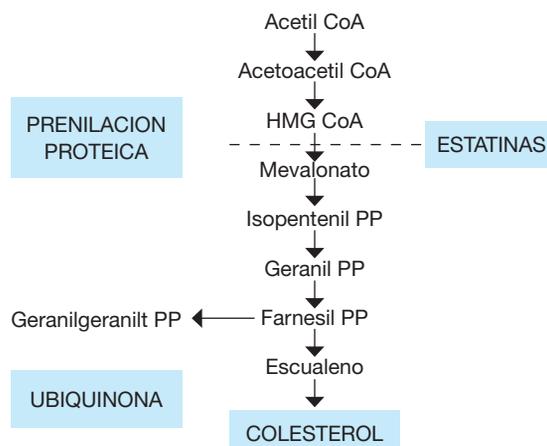
• **Mecanismos de acción**

Las estatinas son fármacos que inhiben una enzima clave en la síntesis del colesterol, la hidroximetil glutamil CoA reductasa (figura 4). Su inhibición reduce la cantidad de colesterol intracelular con el subsiguiente incremento de la síntesis de receptores de LDL, aumento de la captación

hepática de colesterol y descenso de su concentración plasmática. La inhibición de esta enzima también reduce la concentración intracelular de isoprenoides, unos compuestos necesarios para prenilar determinadas proteínas citoplasmáticas; es decir producir una serie de modificaciones post-transduccionales en estas proteínas que les permita anclarse a la pared interna de la membrana celular y ejercer adecuadamente su función. Existen numerosas proteínas intracelulares que precisan ser preniladas y que participan activamente en numerosas funciones celulares, como el tráfico de membrana y la apoptosis. Al inhibir la prenilación proteica, las estatinas ejercen diversas acciones, independientes del descenso del colesterol, que se han denominado acciones pleiotrópicas. A pesar de que estas acciones indudablemente existen, su trascendencia clínica continua siendo discutida.

Actualmente existen 6 estatinas comercializadas en nuestro país (lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina) y una pendiente de comercialización (pitavastatina). Las estatinas difieren en su potencia hipocolesterolemia y en sus características farmacocinéticas.

**Figura 4. Vía biosintética del colesterol y lugar de inhibición de las estatinas.**



• **Eficacia hipolipemiente**

La eficacia para reducir el colesterol-LDL de las estatinas ya comercializadas, a las dosis máximas permitidas, puede observarse en las tablas 4<sup>(23)</sup> y 5<sup>(24)</sup>. Los datos de reducción del colesterol-LDL proceden de una meta-análisis de ensayos previos de eficacia (tabla IV) y de una comparación directa de estatinas (tabla V). El principal efecto de las estatinas sobre el metabolismo lipoproteico es la reducción del colesterol-LDL. La magnitud de la reducción depende del tipo de estatina y de la dosis empleada. La eficacia hipolipemiente es dosis-dependiente. En general, duplicar la dosis se acompaña de reducciones adicionales en el colesterol-LDL de entre un 6% y un 7% con respecto al valor basal de colesterol. Otros factores, ambientales y genéticos, contribuyen parcialmente a la eficacia de la respuesta. Las estatinas más potentes a las dosis mayores consiguen reducciones del colesterol-LDL de entre el 50% y el 55%.

Las estatinas también reducen moderadamente la concentración de triglicéridos y elevan de forma discreta el colesterol-HDL. La reducción media de los triglicéridos varía entre un 10% y un 30% y el ascenso del colesterol-HDL se sitúa entre un 5% y un 10%. Las modificaciones de ambos parámetros se relacionan con los valores basales de triglicéridos; a mayor concentración, mayor es su reducción y mayor el ascenso del colesterol-HDL, influyendo de nuevo el tipo de estatina y la dosis empleada.

Además de estas acciones, se han descrito otras a nivel de metabolismo lipoproteico. Las estatinas modifican la composición de las LDL, incrementando su tamaño y disminuyendo su densidad, aumentan la resistencia a la oxidación de las LDL y descienden el porcentaje de LDL electronegativas en plasma, llevando todo ello a la reducción de su potencial aterogénico.

**Tabla IV. Eficacia para reducir el colesterol-LDL en mg/dl (y en porcentaje) de las diversas estatinas actualmente comercializadas a las diferentes dosis permitidas: Meta-análisis de 164 ensayos<sup>(23)</sup>.**

	Reducción absoluta en mg/dl (y en porcentaje)			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
<b>Fluvastatina</b>	29 (15)	39 (21)	50 (27)	61 (33)
<b>Pravastatina</b>	37 (20)	45 (24)	53 (29)	
<b>Lovastatina</b>	39 (21)	54 (29)	68 (37)	83 (45)
<b>Simvastatina</b>	51 (27)	60 (32)	69 (37)	78 (42)
<b>Atorvastatina</b>	69 (37)	80 (43)	91 (49)	102 (55)
<b>Rosuvastatina</b>	80 (43)	90 (48)	99 (53)	

**Tabla V. Porcentaje de reducción del colesterol-LDL en comparación directa de diversas estatinas a diversas dosis. Estudio STELLAR<sup>24</sup>.**

	Reducción porcentual del colesterol-LDL			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
<b>Pravastatina</b>	20,1	24,4	29,7	
<b>Simvastatina</b>	28,3	35	38,8	45,8
<b>Atorvastatina</b>	36,8	42,6	47,8	51,1
<b>Rosuvastatina</b>	45,8	52,4	55	

• **Efectos pleiotrópicos**

Las estatinas tienen otras acciones beneficiosas, independientes de su acción sobre los lípidos, que probablemente contribuyen al beneficio global sobre el riesgo cardiovascular ejercido por estos fármacos<sup>(25)</sup>. Las estatinas mejoran la función endotelial, tanto a nivel coronario como de arterias periféricas, como consecuencia de un incremento en la biodisponibilidad de óxido nítrico y de un descenso en la producción de endotelina por la célula endotelial. También modifican favorablemente la composición de la placa de ateroma, reduciendo su núcleo lipídico y su actividad inflamatoria y, por tanto, disminuyendo su riesgo de ruptura. A su vez reducen la actividad inflamatoria a nivel sistémico, evidenciada por el descenso de la concentración plasmática de proteína C reactiva (PCR), amiloide A sérico e IL-6. Algunos trabajos han demostrado que también presentan acciones antiagregantes y profibrinolíticas.

• **Efectos adversos**

En general los efectos adversos de las estatinas son infrecuentes. Varias de ellas (lovastatina, simvastatina, atorvastatina) son metabolizadas a nivel hepático por el citocromo P450 3A4, un lugar común de metabolismo de diversos fármacos y frecuente lugar de interacciones farmacológicas. Los efectos adversos son mayores en personas de edad avanzada, con insuficiencia renal o hepática, con hipotiroidismo y polimedicados. En el verano del año 2001 se procedió a la retirada de la cerivastatina, por un aumento en la incidencia de rabdomiolisis fatal cuando se utilizaba el fármaco a dosis elevadas y, en general, asociado a gemfibrozilo (tabla VI)<sup>(26)</sup>.

**Tabla VI. Casos de rabdomiolisis comunicados a la FDA desde enero de 1998 a marzo de 2002 en pacientes tratados con fibratos asociados a estatinas<sup>(25)</sup>.**

Fármaco	Nº casos comunicados	Recetas dispensadas	Nº casos/millón recetas
Fenofibrato + cerivastatina	14	100.000	140
Fenofibrato + otras estatinas	2	3.419.000	0,58
Gemfibrozil + cerivastatina	533	116.000	4.600
Gemfibrozil + otras estatinas	57	6.641.000	8.6

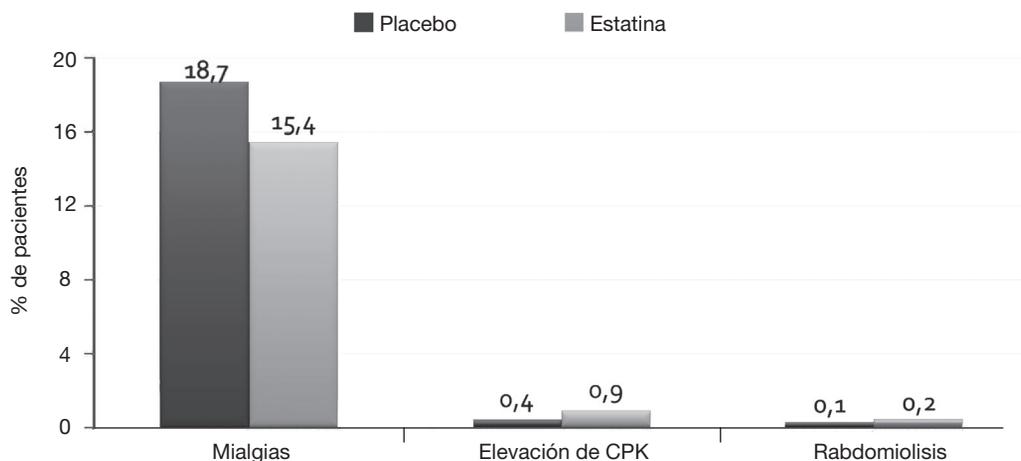
Estudios posteriores han demostrado que la tasa de rabdomiolisis fatal para estos fármacos es baja, situándose en un 0,04 por cada millón de prescripciones para pravastatina y atorvastatina, en un 0,12 para simvastatina y en un 0,19 para lovastatina<sup>(27)</sup>. La incidencia de mialgias, con o sin elevación asociada de la creatinfosfoquinasa (CPK), es mayor (figura 5).

En varios ensayos clínicos, sin embargo, no difiere apreciablemente de la incidencia de miopatía en el grupo placebo. La determinación sistemática de CPK en pacientes que reciben tratamiento con estatinas no se recomienda debido a la frecuente elevación de esta enzima ante mínimos traumatismos musculares o tras la realización de actividad física más o menos intensa. Sí existe indicación de solicitar una CPK en pacientes que refieran mialgias

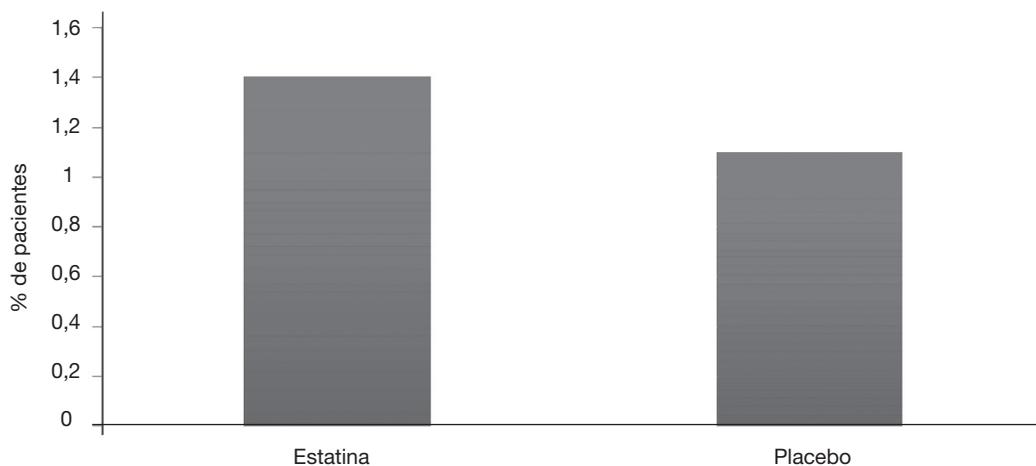
generalizadas. Una elevación de la CPK no debe llevar a la retirada del fármaco a no ser que ésta supere en 10 veces la cifra superior de normalidad o que se acompañe de manifestaciones clínicas importantes. Elevaciones menores (de entre 3 y 10 veces la cifra normal) de forma persistente, deben de hacer valorar la posibilidad de sustituir la estatina o reducir su dosis si bien la decisión debe ser individualizada en función de la situación clínica del paciente y la importancia del tratamiento farmacológico. Dolores musculares localizados no son indicativos de toxicidad por estatinas.

La incidencia de hipertransaminasemia asociada al consumo de estatinas es baja, alrededor del 1%, es dosis-dependiente y tiene un escaso significado clínico (figura 6). No se ha descrito el desarrollo de hepatopatía crónica asociada a la utilización de estatinas y la incidencia de

**Figura 5. Afectación muscular en el grupo de estatina y en el grupo placebo en 74.102 participantes en 35 ensayos randomizados.**



**Figura 6. Elevación de las transaminasas en el grupo de estatina y en el grupo placebo en 74.102 participantes en 35 ensayos randomizados.**



hepatitis fulminante no parece diferir de la encontrada en la población general. La hipertransaminasemia es un hallazgo frecuente en personas con hipercolesterolemia por la elevada prevalencia de esteatosis hepática en esta población. Por ello es recomendable disponer de un análisis de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, que permita identificar hipertransaminasemias que no deberían ser posteriormente atribuidas al consumo de estatinas. Elevaciones superiores a 3 veces el límite de la normalidad pueden hacer recomendar la reducción de la dosis, la suspensión temporal del tratamiento o el cambio a otra estatina. En cualquier caso y dado lo dudoso de que la elevación de las transaminasas realmente indique daño hepático, se debe de valorar el beneficio y riesgo de suspender o reducir la dosis del fármaco en el contexto del riesgo cardiovascular del paciente. Si se realiza una suspensión temporal, se puede intentar su reinicio después de pasadas algunas semanas, bien con el mismo fármaco a dosis crecientes, bien con una estatina distinta. En la mayoría de las ocasiones, sin embargo, no se requiere modificar la dosis dado que las alteraciones bioquímicas son transitorias.

Otros efectos adversos frecuentes y de menor importancia clínica quedan reflejados en la tabla VII.

**Tabla VII. Efectos adversos más frecuentes de las estatinas**

<b>Piel</b>	Rash
<b>Sistema nervioso</b>	Cefaléa Insomnio Falta de concentración
<b>Hígado</b>	Incremento de transaminasas Hepatitis
<b>Gastrointestinal</b>	Dolor abdominal Nauseas Molestias epigástricas Diarrea
<b>Sistema inmune</b>	Síndrome lupus-like
<b>Sistema músculo esquelético</b>	Elevación de CPK Miopatía Rabdomiolisis

## Recomendaciones sobre el tratamiento

- A la hora de seleccionar una estatina y su dosis, se debe de considerar el colesterol-LDL basal del paciente y el objetivo de colesterol-LDL a alcanzar. Con estos parámetros se debe de seleccionar el tipo de estatina y la dosis a emplear.
- De acuerdo a la ficha técnica se recomienda comenzar con dosis bajas del fármaco y proceder a su titulación hasta alcanzar los objetivos terapéuticos predefinidos si bien, en aquellos casos en que fuera necesario, la utilización de entrada de dosis altas no se asocia a un incremento significativo en la tasa de acontecimientos adversos
- Las estatinas se toman en una única dosis diaria, preferentemente nocturna. Realmente son escasos los estudios que han demostrado cambios en la eficacia en función del momento del día en que se consuman, si bien la eficacia es discretamente mayor por la noche, cuando la disponibilidad de colesterol desde la dieta es escasa y más dependiente de la síntesis intracelular. En cualquier caso pueden tomarse a cualquier hora del día. No existe indicación para darlas a días alternos dado que los estudios que han demostrado beneficio en términos de reducción de eventos siempre las han administrado en toma diaria.
- Pueden ingerirse con las comidas, aunque éstas incrementan moderadamente la absorción de lovastatina y reducen la de pravastatina.
- El tratamiento debe continuarse de por vida, a no ser que el paciente presente una forma de dislipemia secundaria que sea corregida al actuar sobre la enfermedad que la produce.
- Si bien existen algunas comunicaciones al respecto, no parece que su uso prolongado induzca taquifilaxia, es decir que se favorezca a largo plazo resistencia a la estatina. Si el colesterol se incrementa durante el tratamiento, probablemente se deba a una menor adherencia a la medicación con el tiempo.
- Se recomienda la monitorización clínica y la evaluación analítica (perfil lipídico, transaminasas, CPK sólo si se sospecha miopatía) para controlar si se han alcanzado objetivos terapéuticos y si se producen efectos adversos, cuya periodicidad la ajustará oportunamente el médico responsable de la prescripción
- Las estatinas no deben darse a mujeres embarazadas al haberse demostrado su teratogenicidad en animales a altas dosis. En mujeres en edad fértil se debe exigir un método de anticoncepción fiable durante su uso. Tampoco deben ser utilizadas durante la lactancia.
- Existen varios estudios que han demostrado su eficacia y seguridad en niños. Sin embargo su utilización en este colectivo tiene unas indicaciones muy precisas, generalmente en formas familiares de hi-

percolesterolemia, por lo que debe ser establecida por un especialista en el tema.

- En pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar una dosis menor y deben realizarse controles analíticos más frecuentes. También debe reducirse la dosis del fármaco en la insuficiencia renal. Las estatinas están contraindicadas en pacientes con enfermedad hepática activa grave y en sujetos con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- Algunos fármacos pueden favorecer el desarrollo de miopatía al combinarse con estatinas como los antifúngicos o macrólidos. Si se precisa combinar estatinas con fibratos se debería utilizar fenofibrato en lugar de gemfibrozilo.

## Bibliografía

1. Heras M, Marrugat J, Aros F et al. Reduction in acute myocardial infarction mortality over a five-year period. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(3):200-208.
2. Chambless L, Keil U, Dobson A et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Circulation* 1997; 96(11):3849-3859.
3. Eugene JR, Abdallah M, Miglietta M et al. Carotid occlusive disease: primary care of patients with or without symptoms. *Geriatrics* 1999; 54(5):24-6, 29-30.
4. Martin MJ, Browner WS, Hulley SB. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality. *Lancet* 1987; 1(8531):503.
5. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279(20):1615-1622.
6. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-1630.
7. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1307.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
9. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 361:1149-1158.
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-696.
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.
12. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29:1478-1485.
13. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1155-1163.
14. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288:2998-3007.
15. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278.
16. Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:2307-2313.
17. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65.000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1769-1781.
18. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2009; 338:b2376.
19. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65.229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170:1024-1031.
20. Taylor F, Ward K, Moore TH et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD004816.
21. Lobos Bejarano JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C et al. [European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. CEIPC 2008 Spanish Adaptation]. *Aten Primaria* 2009; 41:463.
22. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2004; 24:1601-1610.
23. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease,

and stroke: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003; 326:1423.

**24.** Peter H. Jones, Michael H. Davidson, Evan A. Stein, Harold E. Bays, James M. McKenney, Elinor Miller, Valerie A. Cain, James W. Blasetto and STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-160.

**25.** Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10:543-559.

**26.** Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95:120-122.

**27.** Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346:539-540.

# Ética de la prescripción

**Moya Bernal, Antonio.** Médico de familia. Master en Bioética. Área 5 Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud.

## RESUMEN

La prescripción de un medicamento es un acto de responsabilidad que compromete no sólo al médico, sino a la Administración, la industria farmacéutica y los pacientes.

En este artículo se propone un marco ético general, con los principios que se deben respetar para lograr una buena prescripción. Además, se incita a los médicos a reflexionar sobre sus hábitos y actitudes en este tema, tomando como punto de partida los compromisos propuestos por el profesionalismo médico que se centran en la relación entre el médico y el resto de los agentes implicados en la prescripción.

**PALABRAS CLAVE:** Ética. Prescripción.

## ABSTRACT

The prescription of a drug is an act of responsibility that compromises not only the physician, but also the Administration, the pharmaceutical industry and the patients.

In this paper, a general ethical framework is proposed, with the principles that must be respected to achieve a good prescription. Furthermore, physicians are encouraged to think about their habits and attitudes towards this subject, taking as starting point the commitments proposed by the medical professionalism that focus on the relation between the physician and the rest of agents involved in the prescription.

**KEY WORDS:** Ethics. Prescription.

*Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 57-63.*

## Introducción

La prescripción es un acto clínico complejo que además de conocimientos técnicos, requiere habilidades de escucha y comunicación y una reflexión sobre los valores que están implícitos en dicho acto y las actitudes con que lo afrontamos.

La receta la rellena y firma el médico que hace la prescripción, pero en esa acción están también presentes, el paciente, con sus circunstancias personales y su capacidad de elección, y de forma implícita, la sociedad y sus gestores con sus normativas y regulaciones y la industria farmacéutica que persigue la consecución de sus objetivos. Muchas veces las valoraciones que hacen unos y otros sobre la prescripción difieren y se generan problemas éticos.

La ética tiene como objetivo contestar a la pregunta de ¿cómo debemos comportarnos? y dar razón de por qué consideramos que unas acciones son mejores que otras. En el tema que nos ocupa tendríamos que preguntarnos: ¿cómo debería prescribir para hacerlo técnica y moralmente bien?

La respuesta no por repetida deja de tener validez. Una buena prescripción debe perseguir cuatro objetivos: la máxima efectividad, los mínimos riesgos, el respeto a la elección del paciente y el menor coste posible<sup>(1)</sup>. Sin em-

bargo, en la práctica clínica resulta difícil cumplir todos estos objetivos a la vez.

El tema más controvertido ha sido siempre la valoración de los costes por parte del médico que prescribe. La medicina tradicional siempre dejó fuera de su ámbito la evaluación de los factores socioeconómicos, incluso llegó a considerar que estas cuestiones eran opuestas al buen ejercicio de la medicina. En la actualidad tal afirmación es insostenible<sup>(2)</sup>.

La responsabilidad en el gasto farmacéutico nos atañe a todos. Es cierto que muchas veces nos parece que las otras partes, pacientes, administración o industria farmacéutica no cumplen con sus deberes, pero esto no puede ser excusa para eludir nuestras obligaciones, no sólo ante un paciente concreto, sino también ante la sociedad en su conjunto, asumiendo una ética de la responsabilidad que respete los principios morales pero también la optimización de las consecuencias de nuestras acciones.

La potencial eficiencia de la atención primaria dentro del sistema sanitario<sup>(3)</sup> y el hecho de que el 90% de las prescripciones se realicen en este nivel, pone en el punto de mira de los gestores a los médicos de familia y buscan su implicación en el control del gasto sanitario. De las decisiones racionales, científicas y humanas de éstos depende, en gran parte, el aprovechamiento de los recursos existentes<sup>(4)</sup>.

Los médicos de atención primaria asumen esta responsabilidad pero se sienten frecuentemente presionados, desorientados al ver que la prescripción de los médicos especialistas no está sujeta al mismo control y desmotivados ante planteamientos de gestión meramente utilitaristas, que promueven e incentivan el ahorro y se despreocupan de la calidad de la prescripción.

La prescripción de medicamentos es una actividad fundamental en el trabajo cotidiano de los médicos, pero no deberíamos olvidar otros elementos, también terapéuticos, como la escucha o el acercamiento al paciente acogiéndole como a una persona que solicita ayuda y no como a una enfermedad para la que prescribimos un remedio.

## El profesionalismo médico

Tres importantes corporaciones profesionales intentaron en el año 2002 definir al buen profesional. Consideraron imprescindible reafirmar los principios y valores fundamentales y universales de la profesión médica ante la dificultad de mantener la fidelidad del contrato de la medicina con la sociedad y cumplir a la vez con las responsabilidades hacia los pacientes<sup>(5)</sup>.

En los estatutos que proponen y que consideran que deberían suscribir todos los profesionales, recogen tres principios, coincidentes con los de la bioética principialista, y diez compromisos que podemos enmarcar en las éticas de la virtud. Tanto los principios de la Bioética como alguno de estos compromisos -con la competencia profesional, con el establecimiento de relaciones adecuadas con el paciente, con la distribución justa de los recursos finitos o con el mantenimiento de una confianza sólida gracias a la solución de los conflictos de interés- nos pueden ayudar a reflexionar sobre la ética de la prescripción y sobre nuestras actitudes en la práctica diaria en este tema.

## Los principios de la bioética

Los principios de la bioética pueden servirnos como base de la reflexión y ayudarnos a tomar decisiones cuando surgen problemas éticos. Estos principios nos obligan moralmente, pero no son absolutos. Hay un segundo momento en el análisis ético en el que tendremos que valorar las consecuencias de aplicar los principios. Si éstas resultaran ser peores que las que derivaran de su no aplicación, podría estar justificado hacer una excepción a los principios.

- **El principio de no maleficencia** exige tratar a las personas con igual consideración y respeto en su vida biológica. Se concretaría en “no hacer daño” al paciente con nuestra prescripción.

Para cumplir con este principio los poderes públicos tienen la obligación de autorizar sólo aquellos medicamentos que satisfagan criterios de seguridad y eficacia, garantizando que no se somete a los individuos a riesgos desproporcionados al beneficio que se pretende.

En la práctica clínica sabemos que la mayoría de los medicamentos pueden producir efectos indeseables y que es prácticamente imposible prescribir un fármaco sin correr el riesgo de un daño potencial. Lo que en realidad exige al médico este principio es que proponga al paciente sólo alternativas terapéuticas cuya relación beneficio-riesgo no sea desfavorable<sup>(6)</sup>.

La presencia en farmacias de medicamentos de dudosa eficacia es responsabilidad de la Administración Sanitaria y sigue sin entenderse su autorización para luego criticar su uso. Por otra parte, no es infrecuente la retirada del mercado de medicamentos que llevan utilizándose años, tras haberse observado efectos adversos no previsibles en el momento de su autorización.

La responsabilidad del médico estará en recetar medicamentos de eficacia probada y conocer las contraindicaciones e interacciones de los fármacos, así como ejercer su papel como vigilante e informador de las reacciones adversas que puedan estar relacionadas con su utilización<sup>(7)</sup>.

En atención primaria parece deseable mantener una actitud prudente en la utilización de nuevos fármacos, siendo preferible “estar a la penúltima” y practicar el “esperar y ver qué pasa” antes de ser los primeros en recetarlos. Así mismo, se hace necesaria la formación en seguridad clínica de todos los profesionales y la impregnación en una cultura de la seguridad basada en una ética de la seguridad<sup>(8)</sup>.

- **El principio de beneficencia** exige perseguir el bienestar del paciente intentando encontrar el mejor tratamiento posible para su problema de salud, buscando no sólo la eficacia sino la efectividad. Obliga a los médicos a establecer indicaciones correctas y a basar en pruebas científicas sus prescripciones.

Una vez consideradas la eficacia y seguridad del medicamento, el facultativo debe establecer si la prescripción está o no indicada en un caso concreto. Parece claro que el profesional debe poner los tratamientos indicados y no poner los contraindicados, pero generalmente nos movemos entre estos dos extremos y tenemos que decidir asumiendo limitaciones y conviviendo con la incertidumbre.

La mejor decisión para un paciente individual puede ser incierta y dos médicos diferentes pueden decidir, de forma razonada, cosas distintas. Una decisión “buena” será aquella que reduzca la incertidumbre<sup>(9)</sup>.

La Medicina Basada en Pruebas puede ayudarnos a disminuirla. Nuestras decisiones deben basarse preferentemente en datos objetivos y pruebas derivadas de observaciones sistemáticas, dejando en un segundo plano las opiniones o experiencias personales, pero no siempre resulta sencillo.

A pesar de su utilidad, la Medicina Basada en Pruebas tiene limitaciones que dificultan su aplicación en la toma de decisiones de la consulta diaria. Muchas veces está basada en información epidemiológica y su valor puede ser relativo cuando hablamos de casos individuales<sup>(10)</sup>.

Además requiere una buena formación del profesional para interpretar los datos que se le ofrecen ya que en

demasiadas ocasiones los promotores de los estudios, de forma mayoritaria la industria farmacéutica, presentan de forma sesgada los resultados que más les convienen y en la forma más adecuada para conseguir su utilización.

Por otra parte, sería deseable profundizar en los resultados de los estudios y llegar a conocer, entre otros, cómo afectan los medicamentos a la salud de los pacientes, a su calidad de vida o a su situación funcional, así como averiguar su nivel de satisfacción con los diversos tratamientos<sup>(11)</sup>.

En definitiva, el ejercicio de la beneficencia requiere conocimientos técnicos, pero también una buena dosis de prudencia. Precisamente, ésta consiste en el manejo razonable de la incertidumbre y en saber tomar decisiones en situaciones inciertas.

• **El principio de autonomía** nos obliga a considerar que todas las personas son, por principio y mientras no se demuestre lo contrario, capaces de tomar decisiones en todo aquello que afecte su proyecto vital, y por tanto, que pueden aceptar o rechazar el tratamiento que les proponemos.

En la sociedad actual, los juicios terapéuticos corresponden al médico pero las decisiones prescriptivas corresponden al enfermo<sup>(12)</sup>. Idealmente, el tratamiento debería establecerse de forma compartida tras un proceso deliberativo entre médico y pacientes, en el que se incorporen las actitudes y valores de éstos.

Para poder elegir, el paciente tendrá que ser informado, sin ningún tipo de manipulación ni coacción y de forma comprensible, de los riesgos y beneficios del tratamiento propuesto y de las alternativas existentes al mismo.

La utilización de placebos, aunque se realice con la mejor intención, no es admisible desde el respeto a la autonomía de los pacientes y puede influir negativamente en el mantenimiento de una buena relación clínica. No existe la beneficencia sin el respeto a la autonomía del paciente.

El respeto a los deseos y preferencias de los pacientes también tiene sus limitaciones. El médico no debe recetar, por complacencia, medicamentos que considere no ya contraindicados sino inútiles para el bienestar del paciente. Además, por razones de justicia, en un sistema público, el paciente puede pedir lo indicado, pero no puede exigir lo no indicado aunque no esté contraindicado<sup>(13)</sup>.

La información a los pacientes desde el respeto, con transparencia, mostrando empatía y siendo asertivos, disminuirá en gran parte los conflictos que se suscitan ante las exigencias de los pacientes, muchas veces influenciadas por las falsas expectativas creadas en medios de comunicación sobre la prevención y curación de enfermedades.

• **El principio de justicia** nos obliga a tratar a todas las personas con igual consideración y respeto en el orden social, estableciendo la igualdad de oportunidades y evitando la discriminación por cualquier motivo. Al hablar de prescripción, nos exige realizar una justa distribución de los recursos.

La responsabilidad de ejercer justicia recae fundamentalmente en la Administración pública, que estará obligada a orientar la financiación de los medicamentos con criterios de equidad y eficiencia, ajustando la oferta a las necesidades sanitarias de la población.

Los gastos en salud limitan la inversión en educación, obras públicas, etc. y los gastos en medicamentos limitan a su vez otras partidas destinadas a mejorar la salud (personal sanitario, medios diagnósticos, etc.).

Cualquier política que pretenda ser equitativa debe superar un test de eficiencia, pero si se pretende absolutizar la eficiencia quedará dañada la equidad. Ambos criterios deben ser complementarios. No basta con perseguir el beneficio de la mayoría sino que hay que buscar el de todos y cada uno de los ciudadanos, lo que también se denomina “eficiencia moral”<sup>(14)</sup>.

La eficiencia debería estar al servicio de los valores, dicho de otra manera, debemos ser eficientes para ser justos y no simplemente para ahorrar dinero<sup>(15)</sup>.

La autorización de un medicamento no lleva implícita su financiación por el sistema público. Este debería financiar el medicamento más eficiente para un mismo tratamiento y no financiar un medicamento ineficiente salvo que sea necesario para salvaguardar la salud de todos y de cada uno de los ciudadanos.

Al igual que ocurre cuando se financian medicamentos de baja eficacia, los profesionales se sienten desorientados cuando ven que se financian medicamentos que no aportan ninguna ventaja sobre otros ya contrastados y a un mayor precio.

## La reflexión desde los compromisos y actitudes

Hablar de ética de la prescripción y de los compromisos de la profesión nos lleva a tener que preguntarnos sobre cuál es nuestra actitud, nuestro talante ético ante este tema, qué hábitos hemos ido adoptando, y transmitiendo, a lo largo de los años y cuáles de éstos estaríamos dispuestos a defender públicamente y cuáles no.

Se hace necesaria una reflexión sobre la práctica cotidiana que nos ayude a cuestionarnos el porqué adoptamos determinados comportamientos en casos concretos, qué motivaciones tenemos o qué valores están presentes en nuestras decisiones prescriptivas<sup>(16)</sup> y que colabore a evitar que la prescripción sea, como se ha dicho, un reflejo espinal.

Pero no basta con la reflexión. Los cambios de actitudes son siempre difíciles y además de conocimientos y habilidades, requieren tener la voluntad de querer cambiarlas y la decisión personal de hacerlo<sup>(17)</sup>.

En nuestras prescripciones influyen múltiples factores. Unos provienen de aspectos formativos del propio médico y otros dependen de la población asistida, la administración sanitaria o la industria farmacéutica<sup>(18)</sup>. Podemos preguntarnos sobre estas influencias y sobre las relaciones que mantenemos con unos y otros.

## El compromiso con la competencia profesional

*¿Me preocupó de formarme? ¿Actualizo mis conocimientos en farmacoterapia? ¿Qué fuentes utilizo?*

Tener una buena formación es la primera obligación ética de todo profesional. Los conocimientos adquiridos y el interés que tengamos en ponerlos al día influirán de forma fundamental en nuestras prescripciones.

En la formación de las facultades de medicina generalmente se ha dado mucha más importancia al diagnóstico que a la terapéutica y cuestiones como la eficiencia de los tratamientos brillan por su ausencia en el ámbito académico, con lo que los profesionales comienzan a aterrizar en este tema al llegar a la formación postgrado o al comenzar a pasar una consulta.

Solemos iniciar la andadura profesional con el “vademécum” personal de algún colega o del tutor. Poco a poco vamos adaptando el nuestro propio, no siempre basado en pruebas científicas.

El acceso a la información en la era informática se ha facilitado enormemente y disponemos de abundante bibliografía actualizada a golpe de tecla, pero esta información dista habitualmente de ser clara e independiente. Acudir en primera instancia a las fuentes más fiables y de forma sistemática, requiere tiempo, esfuerzo y saber digerir la información, lo que exige tener buena formación en metodología de la investigación y suficiente familiaridad con la materia específica para atreverse a tomar decisiones clínicas<sup>(19)</sup>. Aunque deseable, puede ser poco realista su exigencia.

Por ello, buscamos información, de alguna forma, ya digerida por otros: manuales, guías de buena práctica, publicación de revisiones, protocolos elaborados por colegas de nuestro entorno, consensos de sociedades científicas, prescripciones generadas por especialistas, sesiones preparadas por compañeros, etc.

El verdadero problema, y éste sí debe ser revisado por todos los profesionales, se origina cuando la mayoría de las actualizaciones que recibimos provienen de fuentes con intereses particulares, los de la industria farmacéutica, y a través de reuniones tan poco científicas como las visitas médicas o las sesiones con especialistas con cena incluida.

Las autoridades sanitarias tienen la obligación de garantizar la calidad de la asistencia y para ello deberían promover y facilitar, en serio, el acceso a la formación continuada de sus trabajadores. La difusión de revisiones de instituciones de prestigio, boletines, guías farmacoterapéuticas o artículos de interés podrían llegar por el correo electrónico corporativo a los interesados. El acercamiento de reuniones científicas o de sesiones con especialistas a los centros de salud no debería depender de la buena voluntad de unos pocos. Los farmacéuticos de atención primaria deberían desarrollar su potencial formativo e ir más allá de la información sobre el gasto farmacéutico o el perfil de prescripción.

Sin embargo, la pasividad de las administraciones no puede servir de excusa a los profesionales para eludir la responsabilidad de seguir formándose, actualizar sus conocimientos y mejorar en lo posible sus fuentes de información. La aplicación de los conocimientos en la consulta diaria requerirá otro esfuerzo, pero nos ayudará a modificar algunos hábitos incorrectos.

## El compromiso con el establecimiento de relaciones adecuadas con el paciente

*¿Qué relación tengo con los pacientes? ¿Qué prejuicios tengo?*

Qué duda cabe que el comportamiento y las expectativas de los pacientes influyen en nuestra actitud prescriptora. Quizás un análisis desapasionado de sus deseos y la revisión de algún que otro prejuicio que habitualmente mantenemos nos pueda ayudar a reconducir algunas relaciones con ellos. Por ejemplo, no es infrecuente que comentemos que los pacientes son consumistas y lo único que quieren son recetas que remedien sus males.

En muchas ocasiones, agobiados por las demandas y la falta de tiempo, los médicos hemos ido sustituyendo la escucha y el diálogo por la prescripción de una receta. Con esta acción terminamos la consulta y da la impresión de que los médicos quedamos aliviados y los pacientes contentos. Nos tememos que muy al contrario, esta actuación contribuye al desgaste del profesional y la frustración de los pacientes.

Cabe meditar sobre el porqué la búsqueda de medicinas alternativas va en aumento o sobre el hecho de que, según diversos estudios, la frecuencia de incumplimiento terapéutico se sitúa en torno al 40% de los pacientes que realizan tratamientos crónicos o que entre el 5 y el 20% de las recetas prescritas no lleguen a ser retiradas de las farmacias, convirtiéndose la mejora de la adherencia terapéutica en una de las medidas que más podrían impactar en la salud de los pacientes<sup>(20)</sup>.

Los factores que influyen en la adherencia del paciente a un determinado tratamiento son muy variados, desde la edad, sexo o nivel sociocultural del paciente a la gravedad de la enfermedad o la presencia de síntomas más o menos molestos, las expectativas de curación, la posología o el sabor de los fármacos, etc..

Pero lo que nos interesa destacar es la importancia que tiene el hecho de que el paciente confíe en el médico. Esforzarse en mantener relaciones clínicas basadas en la confianza mutua en las que el médico facilite la accesibilidad y la comunicación, garantice la confidencialidad y practique la tolerancia, contribuirá a incrementar la adherencia a los tratamientos y a reconducir más fácilmente aquellas situaciones en las que exista incumplimiento del plan terapéutico.

Algunos aspectos de la información que ofrecemos sobre los tratamientos pueden ser mejorables. Si bien en una encuesta realizada a la población española<sup>(21)</sup> la gran mayoría de los encuestados se mostraba satisfecha con

la información recibida, sólo el 2% refirieron haber sido informados alguna vez sobre otras opciones alternativas al tratamiento propuesto.

La Administración debería asumir que la comunicación con el paciente, el acercamiento a sus valores, la toma conjunta de decisiones terapéuticas o la explicación de las dosis de un medicamento y sus posibles efectos secundarios, etc., requieren tiempo, y que el mantenimiento de consultas masificadas, con tiempos por paciente menguantes, influyen de forma negativa en la calidad de la prescripción.

El establecimiento de relaciones adecuadas con el paciente disminuye la incertidumbre en las decisiones y la información mejora la satisfacción de los pacientes con la asistencia recibida. Seguramente unos y otros prefieran este tipo de escenario y lograrlo sea el mejor incentivo.

## El compromiso con la distribución justa de los recursos finitos

*¿Cuál es mi responsabilidad en el gasto? ¿Utilizo medicamentos genéricos?*

Sin duda son políticos y gestores quienes deben establecer las medidas necesarias para adecuar el gasto farmacéutico a los presupuestos que el Estado determine y decir lo que se puede o no financiar.

Ambos tienden a olvidar que el incremento del gasto se debe, entre otros, a la universalización de la asistencia, a factores relacionados con la población asistida (envejecimiento, morbilidad, nivel socioeconómico, etc.) o al incremento de las posibilidades terapéuticas, más que a las actitudes prescriptoras de los médicos.

Sin embargo, parece lógico que se nos pida que administremos bien los recursos que se ponen a nuestra disposición y, de alguna forma, vemos cómo se desplaza la gestión de la eficiencia y la equidad a la mesa de la consulta.

Los médicos debemos seguir priorizando con criterios clínicos, intentando ser efectivos y beneficiando a los pacientes, pero tenemos que ser conscientes de que todo beneficio tiene un precio y que lograr el mayor beneficio al menor coste nos compete a todos.

La eficiencia es una obligación moral para los profesionales. Los recursos que se despilfarran por ineficiencia en la prescripción no podrán utilizarse en beneficio de otros pacientes, que incluso podrían necesitarlos más, rompiéndose la equidad y generando injusticia.

Pero también es cierto, que ser eficiente no significa siempre disminuir el gasto. El medicamento más caro puede ser eficiente si es muy efectivo y la decisión de permitir o no el acceso financiado al mismo no debería trasladarse a los profesionales.

Sería deseable que políticos y gestores explicitaran públicamente la importancia de contener el gasto en farmacia y que los ciudadanos se sensibilizaran con el mismo, pero aunque se cumpliera este deseo, seguramente el médico se sienta en ocasiones sumido en un conflicto de lealtades, ante la sociedad que le reclama una buena

gestión de los recursos y ante el paciente que espera que se vele por su bienestar personal. La voluntad de ser eficientes nos ayudará a resolverlo.

La prescripción de medicamentos genéricos supone una oportunidad para mejorar nuestra eficiencia. Una vez autorizados, presentan la misma calidad, eficacia y seguridad que el medicamento original. La única diferencia relevante con los originales es su menor precio, debido exclusivamente a que no tienen gastos referidos a los estudios preclínicos, clínicos ni de promoción, lo que les convierte en más eficientes<sup>(22)</sup>.

A pesar de que su prescripción ha ido en aumento en los últimos años, este incremento no se ha producido al ritmo deseable y es anecdótico en la atención especializada. Muchos profesionales siguen mostrando una cierta desconfianza hacia los genéricos y hacen conjeturas sobre su utilidad terapéutica<sup>(23)</sup>, seguramente influenciados por la industria farmacéutica. La Administración Sanitaria tiene la responsabilidad de su autorización y si alguien cree tener dudas fundadas sobre la equivalencia terapéutica de los medicamentos genéricos, tendría la obligación moral de denunciarlo públicamente.

Nuevamente, una mejor información sobre los genéricos, la revisión de algunos prejuicios sobre las reticencias de los pacientes ante su prescripción (la mayoría de los pacientes no se opone a la sustitución de un medicamento previo por un genérico<sup>(24)</sup>) y la reflexión sobre hábitos difíciles de cambiar, nos podrán ayudar a mejorar nuestra prescripción, haciéndola más justa.

## El compromiso con el mantenimiento de una confianza sólida gracias a la solución de los conflictos de interés

*¿Qué relación mantengo con la Institución? ¿Qué pienso de los incentivos?*

Los profesionales tienen un deber de lealtad hacia la institución para la que trabajan. Los gestores tienen la obligación de optimizar los recursos y el derecho de establecer medidas para lograrlo, desde la limitación del uso de determinados medicamentos a la implantación de sistemas de vigilancia sobre su utilización. Algunas medidas pueden generar problemas éticos al enfrentarse el profesional al conflicto de lealtades ya mencionado.

Entre estas medidas, la que nos sugiere más incógnitas es la incentivación económica a los profesionales cuando se logra un ahorro en el gasto de farmacia.

Si el profesional sanitario, que debe informar al paciente de las alternativas, y al tiempo debe indicarle, recibe una parte directa del dinero no gastado en asignar recursos a sus pacientes, es fácil concluir que, al menos, se ve inmerso en un conflicto de intereses<sup>(25)</sup> entre los del paciente, los de la Institución y los suyos propios.

En el año 2000 el INSALUD estableció un incentivo económico para los médicos que prescribieran un 6% de medicamentos genéricos, con la intención de promover su utilización. Ni se tenía en cuenta la calidad de la pres-

cripción, ni se valoraba la eficiencia. Desde entonces, los diferentes Servicios de Salud Autonómicos han venido incentivando el ahorro en farmacia o la prescripción de genéricos, sin que hayamos avanzado mucho en sus aspectos éticos.

Los incentivos son éticamente asumibles cuando se premia la eficiencia en la buena práctica, al profesional que mejor lo haga y no al que menos prescriba o más ahorre. Si los profesionales son incentivados por ser mejores controladores del gasto, es posible que la relación de confianza con los pacientes se dañe de forma definitiva.

Encontrar un sistema justo de incentivos no es fácil y su desarrollo y aplicación precisa del acuerdo entre todas las partes implicadas. Los gestores deben trabajar su imaginación superando las estrategias de control del gasto farmacéutico mediante indicadores que no aportan casi nada sobre la calidad de la prescripción ni su eficiencia y que transmiten la sensación de que el resultado, el producto salud, ha pasado a un segundo plano<sup>(26)</sup>.

Los profesionales deberían hacer autocrítica antes de aceptar este tipo de incentivos, exigir que se valore la calidad de la prescripción y volver a reivindicar otros estímulos como el reconocimiento, las ayudas a la formación o investigación y el respeto a su autonomía.

#### *¿Qué relación mantengo con la industria farmacéutica?*

Para llegar a vender un nuevo medicamento en las farmacias, la industria farmacéutica habrá tenido que gastar previamente una gran cantidad de dinero. Lógicamente hará todo lo posible para recuperar lo invertido e intentar obtener los máximos beneficios posibles con su venta. Para lograrlo tendrá que convencer previamente al médico de las ventajas de recetar su producto y para ello tratará de influir en su prescripción de forma directa o indirecta.

La industria farmacéutica patrocina casi toda la investigación clínica que se realiza con medicamentos y su ámbito de influencia abarca a medios de comunicación, asociaciones de pacientes, farmacéuticos, sociedades científicas, líderes de opinión, etc., que a su vez influirán en las expectativas de los pacientes y en la prescripción de los médicos. Pero sobre lo que nos interesa reflexionar aquí es sobre las relaciones directas entre el médico prescriptor y la industria y los conflictos éticos que se generan<sup>(27)</sup>.

Las compañías farmacéuticas deben proporcionar información científica sobre sus nuevos productos y lo realizan a través del correo, en sesiones clínicas promocionales y, sobre todo, a través de la visita médica. En ésta se establecen habitualmente relaciones cordiales entre visitador y médico pero se recibe escasa información técnica, los visitadores médicos repiten insistentemente su mensaje promocional y frecuentemente ofertan, o se les demanda por parte del médico, algún tipo de incentivo que apoye su mensaje.

Sabemos que la incentivación directa puede oscilar desde el obsequio de valor insignificante (un bolígrafo, material de despacho, etc.), a regalos relacionados con la

actividad profesional (utensilios de consulta, un libro, la subvención de actividades formativas, la financiación de los gastos de asistencia a congresos, etc.), hasta otros de difícil catalogación como invitaciones a espectáculos, cenas o viajes.

A pesar de los intentos por normativizar los incentivos y el patrocinio de reuniones científicas en la legislación y de las propuestas de autorregulación profesional de los Colegios de Médicos o de Farmaindustria, se siguen produciendo situaciones que carecen de la transparencia debida y tendrían que generar un mar de dudas éticas en los profesionales.

La tradición y el hábito en el ofrecimiento de incentivos por la industria y su aceptación por los profesionales, han llevado a que muchos médicos, incluso los más jóvenes, consideren “normal” que se le subvencionen inscripciones a congresos por 600 euros más gastos de viajes y estancia, o que un porcentaje nada desdeñable de los mismos considere ética la aceptación de un viaje de fin de semana a un lugar bucólico<sup>(28)</sup>.

Además parece partirse del convencimiento de que la industria farmacéutica “da duros a pesetas” ya que es bastante común que los profesionales defiendan que la aceptación de este tipo de regalos no influye en su prescripción<sup>(29)</sup>.

Nuevamente debemos pararnos a pensar en el conflicto de intereses que se plantea. El coste de estas donaciones repercute en el precio del medicamento y finalmente lo pagan los pacientes y la sociedad. Aceptar determinados regalos nos compromete, puede ser legal, pero no es ético.

Cada profesional debería reflexionar sobre sus actitudes en este tema y sobre dónde está el punto de corte a partir del cual puede caer en una resbaladiza pendiente, antes de esperar a que sean los ciudadanos quienes nos pidan explicaciones. Algunas preguntas como ¿acudiría a este congreso si no me lo pagaran? ¿aprobaría que, en otros ámbitos, un funcionario recibiera este tipo de regalos? ¿me gustaría que mis pacientes conocieran que he aceptado este obsequio? nos pueden ayudar en la reflexión.

La deliberación sobre lo que es o no correcto y deseable en la relación de los médicos y la industria farmacéutica debe seguir abierta. Administración, asociaciones profesionales, sociedades científicas, industria y ciudadanos deben aportar respuestas y llegar a acuerdos.

## Conclusiones

La salud y el bienestar de los pacientes es la razón de ser de la profesión médica, pero también tenemos obligaciones con la sociedad. Los medicamentos son una herramienta fundamental para conseguir ese bienestar, pero su prescripción no puede quedar al libre albedrío de cada profesional sino que debe moverse dentro de un marco que contemple la seguridad y eficacia del fármaco,

la propuesta de indicaciones basadas en pruebas científicas que seleccionen la mejor opción para cada caso y en el que se tengan en cuenta la voluntad de los pacientes y los costes del tratamiento. La mejor forma de salvaguardar la libertad de prescripción será su ejercicio racional y responsable.

La Bioética nos puede ayudar a revisar nuestros hábitos y rutinas allanando los cambios que precisen, a darle soluciones a los problemas éticos y a los conflictos de lealtades que nos encontremos y a generar una cultura de diálogo y deliberación entre todos los agentes implicados en la prescripción que facilite el establecimiento entre ellos de relaciones basadas en la confianza y la transparencia.

## Bibliografía

1. Martín S. Ética de la prescripción. Conflictos del médico con el paciente, la entidad gestora y la industria farmacéutica. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 299-306.
2. Couceiro A. Los niveles de justicia sanitaria y la distribución de los recursos. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2006; 29 (Supl 3): 61-74.
3. Ortún V. La atención primaria, clave de la eficiencia del sistema sanitario. *JANO* 1995; 49: 21-26.
4. Gervás J. Atención Primaria de Salud en Europa: tendencias a principios del siglo XXI. Una reflexión con motivo de los XXV años de la Declaración de Alma Ata. *SEMERGEN* 2004; 30: 245-257.
5. Fundación ABIM, Fundación ACP-ASIM, Federación Europea de Medicina Interna. La profesión médica en el nuevo milenio: estatutos para la regulación de la práctica médica. *Med clin (Barc)* 2002; 136: 243-246.
6. De Abajo FJ. Ética del uso de medicamentos. *SALUD* 2000 1997. 63: 10-16.
7. González JA, Martín E, Ruiz D y col. Ética de la prescripción. Perspectivas desde la atención primaria. *AFT* 2004; 2: 247-257.
8. Borrell-Carrió F. Ética de la seguridad clínica. Contribuciones desde la práctica médica. *Med clin (Barc)* 2007; 129: 176-183.
9. Turabián JL, Pérez B. El proceso por el cual los médicos de familia gestionan la incertidumbre: no todos son cebras y caballos. *Aten Primaria* 2006; 38: 165-167.
10. Garbi MR, Reyes CM, Delfino AV. Ética en la farmacoterapia y corrientes de la medicina contemporánea. En: Garbi MR, Lolas F, Quezada A, ed. *Ética y farmacia. Una perspectiva latinoamericana.* Acta Bioética. Santiago de Chile: Universidad de Chile, OPS/OMS, 2009; 73-104.
11. Soto J. Medicina basada en resultados en salud: la evolución lógica y deseable de la medicina basada en la evidencia (editorial). *Med clin (Barc)* 2007; 128: 254-255.
12. Gracia D. Ética de la calidad de tratamiento (II). *Jano* 1986. 31: 36-38.
13. Alvarez S. Problemas éticos en la prescripción de fármacos de eficacia clínica poco significativa. *Aten Primaria* 2006; 38: 288-292.
14. Gracia D. Ética de la eficiencia. En: Asociación de Bioética Fundamental y Clínica, ed. *La Bioética lugar de encuentro.* Madrid: 1999; 87-98.
15. Conill J. Empresa sanitaria: ¿son compatibles justicia y eficiencia? En: Asociación de Bioética Fundamental y Clínica, ed. *La Bioética, tarea de humanización.* Madrid 2007; 95-106.
16. Loayssa JR, Ruiz R. Comportamiento profesional. Desde los dilemas y principios éticos a las actitudes, los valores y la disposición "virtuosa". *Aten Primaria* 2006; 37: 510-513.
17. Marijuan M. Ética de la prescripción. INFAC. Disponible en [http://www.osanet.euskadi.net/r85\\_public101/es/contenidos/informacion/infac/es\\_1223/adjuntos/infac\\_v1n3.pdf](http://www.osanet.euskadi.net/r85_public101/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/infac_v1n3.pdf)
18. Abánades JC, Cabedo V, Cunillera R y col. Factores que influyen en la prescripción farmacológica del médico de atención primaria. *Aten Primaria* 1998; 22:391-398.
19. Altisent R. Problemas éticos en la práctica diaria: De la investigación a la prescripción. En: Asociación de Bioética Fundamental y Clínica, ed. *La Bioética, diálogo verdadero.* Madrid: 2002; 165-172.
20. Orueta R, Toledano P, Gómez-Calcerrada RM. Cumplimiento terapéutico. *SEMERGEN* 2008; 34: 235-243.
21. Badiá X, Magaz S, Gutierrez L y col. Información de medicamentos de prescripción: encuesta a la población general española. *Aten Primaria* 2005; 36: 93-99.
22. Cuesta MT. Medicamentos genéricos: una visión global. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010; 34: 35-40.
23. Ruiz-Rico T, Moreno A, Nacle I. Algunas reflexiones sobre los medicamentos genéricos (carta). *Farm Hosp* 2008; 32: 182-193.
24. Blasco M, Torres C, Medina B y col. Opinión de los usuarios de atención primaria sobre los medicamentos genéricos y el coste de la medicación. *Aten Primaria* 2003; 31: 170-177.
25. Carballo F, Júdez J, De Abajo F y col. Uso racional de recursos. *Med clin (Barc)* 2001; 117: 662-675.
26. Martín V, Cecilia P, Ezquerro J y col. Incentivos para Médicos de Familia de Atención Primaria. Razones para el cambio y propuesta de un nuevo modelo. *Rev Adm Sanit* 2006; 4: 119-153.
27. Altisent R. La relación con la industria farmacéutica: una cuestión ética de alta prevalencia en medicina de familia. *Aten Primaria* 2003; 32: 106-109.
28. Grup d'Ética. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitaria. La ética en la relación con la industria farmacéutica. *Encuesta de opinión a médicos de familia en Cataluña.* Aten Primaria 2004; 34: 6-14.
29. Galan S, Delgado MT, Altisent R. Análisis de la relación entre el médico de atención primaria y la industria farmacéutica. *Aten Primaria* 2004; 34: 231-237.

## Fe de erratas

En el número anterior (volumen 35, nº 1/2011, página 3) en el artículo "Interacciones alimento/medicamento", por error figura como autor Sánchez Méndez JL., cuando en realidad debe figurar como autor Vargas Castrillón E.

# Nuevos principios activos

## FEBUXOSTAT

ADENEURIC® 80 mg 28 comp PVP: 40,26 €  
 120 mg 28 comp PVP: 40,26 €  
 Menarini, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida. Cupón precinto diferenciado.  
 Código ATC: M04AA03.

Es un nuevo antihiperuricémico que se encuentra indicado en el tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido deposición de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa).

Actúa bloqueando una enzima denominada ‘xantina-oxidasa’, que el organismo necesita para fabricar el ácido úrico reduciendo la formación de este ácido; de esta forma, se evita la aparición de la gota, que es un trastorno que produce molestias invalidantes.

La dosis recomendada es de 80 mg una vez al día, con independencia de la comida; si el ácido úrico en suero es >6 mg/dl después de 2-4 semanas, puede considerarse la administración de 120 mg una vez al día.

Su seguridad y eficacia ha sido analizada en dos estudios principales en fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble-ciego, comparativos con allopurinol y controlados con placebo en los que intervinieron un total de 1.834 pacientes con hiperuricemia y gota.

- El primero se realizó en 1.072 pacientes tratados durante 6 meses, comparándose la eficacia de febuxostat (en tres dosis 80, 120 y 240 mg una vez al día) con la de un placebo y la del allopurinol 300 mg una vez al día.
- El segundo estudio comparó dos dosis de febuxostat (80 y 120 mg una vez al día) con el allopurinol a lo largo de un año en 762 pacientes.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con concentraciones séricas de ácido úrico de < 6mg/dL. En ambos estudios el febuxostat fue más eficaz que el allopurinol y el placebo en reducir las concentraciones de ácido úrico en la sangre: en el primer estudio los pacientes tratados con febuxostat (el 48% con dosis de 80 mg y el 65% con dosis de 120 mg una vez al día), respectivamente presentaron valores de ácido úrico inferiores a 6 mg/dL en las tres últimas mediciones comparado con el 22% de los pacientes que tomaron allopurinol y ninguno de los tratados con placebo y en el segundo estudio se observaron resultados parecidos al cabo de un año.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor de cabeza, diarrea, náuseas, erupción y resultados anormales de las pruebas hepáticas. Puede también existir un mayor riesgo de sufrir algún efecto relacionado con el corazón o los vasos sanguíneos, sobre todo en los pacientes con antecedentes de problemas cardíacos.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y se recomienda no utilizar en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva o que curse con niveles altos de uratos (p.ej. tumor maligno) así como en embarazo y lactancia.

No debe utilizarse junto a mercaptopurina y azatioprina, y se debe utilizar con precaución en pacientes con alteraciones tiroideas o junto a teofilina.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Febuxostat	80	1,44
Alopurinol	100-200	0,07 - 0,14
Benzbromarona	100	0,65

## Conclusiones

El febuxostat ha demostrado su eficacia como hipouricémico (reducción de la concentración sanguínea de ácido úrico) en pacientes que no disponen actualmente de un tratamiento satisfactorio, lo que supone una buena alternativa en pacientes que no han obtenido buena respuesta con los tratamientos convencionales, aunque representa un bajo nivel de innovación en la terapéutica de esta enfermedad.

## PAZOPANIB

VOTRIENT® 200 mg 30 comp recub PVL: 783,98 €  
 400 mg 60 comp recub PVL: 2.778,60 €  
 GSK, S.A.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Sin cupón precinto y dispensación en Servicios de Farmacia hospitalarios.  
 Código ATC: L01XE11.

Es un nuevo principio activo antitumoral que se encuentra indicado en el tratamiento de Carcinoma de Células Renales (CCR) avanzado en: pacientes que no han recibido tratamiento (1ª línea) o que han recibido tratamiento previo con citoquinas (2ª línea).

Pertenece al grupo de los “inhibidores directos de la protein-quinasa” (de los que estructuralmente esta relacionado, p.e. imatinib) y actúa bloqueando de forma específica la tirosina-quinasa, enzima que actúa sobre múltiples receptores como son : los del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, los del factor de crecimiento derivado de plaquetas y los del factor de células madre; de esta forma se inhibe la proliferación, angiogénesis y progresión de metástasis tumorales en diferentes líneas celulares.

La dosis recomendada y máxima es de 800 mg una vez al día; cualquier modificación de la misma se debe hacer de forma escalonada en incrementos de 200 mg, *en caso de insuficiencia renal sólo se ajustara la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min. y en el caso de insuficiencia hepática moderada se recomienda una dosis reducida de pazopanib de 200 mg una vez al día.*

Por falta de datos, no esta recomendado su uso en niños, ni adolescentes menores de 18 años, ni en personas mayores de 65 años.

Su eficacia y seguridad han sido evaluadas en un estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, multinacional y controlado con placebo en 435 pacientes con CCR avanzado y/o metastático, como tratamiento de 1ª o 2ª línea. Las principales variables de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) y como secundarias se evaluó la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta.

Los resultados medios (pacientes tratados o no previamente) en valores de SLP mostraron una eficacia superior del pazopanib (9,2 meses) vs. a placebo (4,2 meses) con una reducción media del riesgo relativo del 54%.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron disminución del apetito, disgeusia, hipertensión, diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, fatiga y elevación de algunas enzimas (alanina y aspartato aminotransferasa).

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y en pacientes con insuficiencia hepática grave, así como en embarazo y lactancia.

No debe utilizarse junto a inhibidores/inductores del citocromo CYP3A4

COSTE TRATAMIENTO/ 6 SEMANAS(*)	Dosis (mg)	Euros
Pazopanib	800mg / día	4445,76 – 5017,44
Temsirolimus	25mg/semana	5250
Sunitunib	50mg/día (4 semanas)	4742,08
Sorafenib	400mg/12h	2922,10

(\*)= Para establecer una comparación se ha calculado el coste en régimen de un ciclo completo (6 semanas) del sunitinib y calculado a PVL por ser el temsirolimus de uso hospitalario.

## Conclusiones

El pazopanib aunque ha demostrado claramente su eficacia en CCR es difícil establecer su lugar en la terapéutica de esta enfermedad ya que, por el momento, no se dispone de ningún estudio comparativo con otros fármacos antitumorales, siendo de forma indirecta similar a ellos.

Por ello en estos momentos se le considera una buena alternativa en pacientes en los que con otros tratamientos no se han obtenido los resultados deseados.

## E.F.G. Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

### • NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS GENÉRICOS

Durante el primer semestre de 2011 en la financiación pública se han autorizado 16 nuevos principios activos como medicamentos genéricos (EFG):

#### - BROMAZEPAM (cápsulas duras)

Está indicado para el tratamiento de enfermedades que cursen con síntomas tales como ansiedad, angustia, obsesiones, compulsiones, fobias e hipocondrías. Tratamiento de las reacciones emocionales exageradas que surgen de situaciones conflictivas y de estrés. Indicado en estados en los que existe dificultad de contacto interpersonal y de comunicación; trastornos de la conducta, agresividad excesiva. En organoneurosis y en general, en todas las somatizaciones provocadas por la excitación psíquica.

#### - CLOPERASTINA (suspensión oral)

Está indicado para el tratamiento sintomático de la tos seca.

#### - CLOZAPINA (comprimidos)

Está indicado en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo los antipsicóticos atípicos.

Está también indicado en trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar.

#### - DROSPIRENONA/ETINILESTRADIOL (comprimidos)

Está indicado en anticoncepción oral.

#### - EPOPROSTENOL (solución para perfusión)

Está indicado para diálisis renal cuando la utilización de heparina conlleva un alto riesgo de causar o exacerbar la hemorragia o cuando la heparina está contraindicada.

#### - EXEMESTANO (comprimidos)

Está indicado en el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptores de estrógenos positivos, después de 2-3 años de tratamiento adyuvante inicial con tamoxifeno. Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido cuya enfermedad ha progresado después de tratamiento antiestrogénico. No se ha observado eficacia en pacientes con receptor de estrógenos negativos.

#### - LACIDIPINO (comprimidos)

Está indicado en el tratamiento de la hipertensión, ya sea sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos, incluyendo los antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos, diuréticos e inhibidores de la ECA.

- **LEFLUNOMIDA (comprimidos)**

Está indicado para el tratamiento en adultos con artritis reumatoide activa.

- **MANIDIPINO (comprimidos)**

Está indicado en hipertensión arterial esencial leve a moderada.

- **MEROPENEM (solución inyectable)**

Está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 3 meses:

- Neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial.
- Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística.
- Infecciones complicadas del tracto urinario e intra-abdominales.
- Infecciones intra- y post-parto.
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.
- Meningitis bacteriana.

- **NALTREXONA (comprimidos)**

Indicado como tratamiento complementario para mantener la abstinencia en el marco de un programa de tratamiento exhaustivo (incluida la orientación psicológica) de pacientes desintoxicados que han sido dependientes de opiáceos o dependientes del alcohol.

- **PARACETAMOL / CODEINA (comprimidos)**

Está indicado en el dolor de intensidad moderada.

- **RALOXIFENO (comprimidos)**

Está indicado para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis (enfermedad que fragiliza los huesos) en mujeres postmenopáusicas. Reduce de forma signi-

ficativa el riesgo de fracturas vertebrales osteoporóticas (fracturas en la columna), pero no de fracturas de cadera.

- **REMIFENTANILO (solución inyectable)**

Está indicado como analgésico para ser utilizado durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general. Para proporcionar analgesia en pacientes adultos de cuidados intensivos con ventilación mecánica.

- **TACRÓLIMUS (cápsulas duras)**

Está indicado en la profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos hepáticos, renales o cardiacos. Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores.

- **SULPIRIDA (cápsulas duras)**

Está indicado en cuadros psicopatológicos diversos (neurosis, depresiones, somatizaciones neuróticas). Trastornos psicológicos funcionales. Síndromes psicósomáticos. Psicoastenias. Involución psíquica de la senectud. Somatizaciones gastrointestinales. Vértigos.

• **NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMO MEDICAMENTOS HUÉRFANOS**

Durante el primer semestre de 2011 en la financiación pública se ha autorizado 1 nuevo principio activo como medicamento huérfano. Este principio activo es:

- **VELAGLUCERASA ALFA (Vpriv® viales)** de Uso hospitalario.- su indicación autorizada es *“en terapia de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I.”*

# Informaciones sobre seguridad de medicamentos

## Notas Informativas de Farmacovigilancia<sup>i</sup>

Seguidamente se relacionan algunas de las actuaciones relacionadas con la seguridad de medicamentos, tanto por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA).

Se transcribe de forma textual algunas de las notas informativas publicadas recientemente por la AEMPS. La nota informativa original se puede encontrar en [www.agedmed.es](http://www.agedmed.es) >> *profesionales* >> *farmacovigilancia* >> *consulta alertas*.

### Rosiglitazona: suspensión de comercialización (ref: 2010/12 y 18, septiembre y diciembre)

La AEMPS informó con esta nota a los profesionales sanitarios, de la suspensión de comercialización de estos medicamentos, ya que la re-evaluación de la relación beneficio-riesgo realizada en Europa, ha concluido que los potenciales riesgos de tipo cardiovascular de los medicamentos que contienen rosiglitazona superan sus posibles beneficios.

Rosiglitazona es una tiazolidindiona indicada en el tratamiento de segunda línea de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes no controlados con los tratamientos de primera línea o intolerantes a los mismos. Se encuentra disponible como monofármaco (Avandia®) y asociado a metformina (Avandamet®) o a glimepirida (Avaglim®).

Dicha suspensión se hizo efectiva a finales del pasado año.

### Sitaxentan: suspensión de comercialización (ref.:2010/15 y 16, diciembre y ref: 2011/02, enero)

El pasado diciembre mediante la nota informativa 2010/15, la AEMPS informó a los profesionales sanitarios, de la suspensión de comercialización de sitaxentan (Thelin®), llevada a cabo de forma voluntaria por el laboratorio titular de la autorización de comercialización (Pfizer) debido a la aparición de dos nuevos casos de

daño hepático agudo con desenlace mortal. Adicionalmente se informaba de la inmediata revisión en Europa de los datos disponibles sobre este asunto.

Posteriormente, el 16 de diciembre, mediante la nota informativa 2010/16, la AEMPS comunicaba las conclusiones de dicha revisión, las cuales indicaban que los datos sobre toxicidad hepática de sitaxentan sugieren que esta no puede prevenirse de forma general y que los casos observados no pudieron detectarse de forma precoz por las determinaciones analíticas o presencia de factores de riesgo.

Sitaxentan es un medicamento huérfano, autorizado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, enfermedad rara cuya prevalencia se estima en 0,187 a 0,26 casos por 100.000 habitantes.

Los pacientes actualmente en tratamiento o que participan en ensayos clínicos no deben suspender el tratamiento sin consultar previamente con el médico, que deberá valorar el cambio de tratamiento a otras alternativas terapéuticas.

Ante la suspensión de comercialización, se recomendaba a los profesionales sanitarios no iniciar nuevos tratamientos y revisar lo antes posible los tratamientos en curso con este medicamento con objeto de suspenderlos y valorar el cambio a otra alternativa terapéutica.

La suspensión de comercialización se hizo efectiva el enero de este año, por lo que:

- *A partir de su retirada no debe administrarse el medicamento a ningún paciente. Las devoluciones de las existencias disponibles se realizará por los canales habituales a partir de dicha fecha.*

### Dronedarona: riesgo de alteraciones hepáticas (ref: 2011/01, enero)

La AEMPS informó a los profesionales sanitarios sobre el riesgo de alteraciones hepáticas asociado a dronedarona (Multaq®) y las medidas adoptadas para vigilar la función hepática durante el tratamiento, como son:

- Deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con dronedarona y durante el mismo.
- Si se confirma que los niveles de Alanina aminotransferasa (ALT) están incrementados  $\geq 3$  veces el límite normal superior, el tratamiento con dronedarona debe interrumpirse.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios Dronedarona (Multaq) es un antiarrítmico de reciente autorización, indicado en pacientes adultos clínicamente estables con historia de fibrilación auricular (FA) o FA

<sup>i</sup> Se recuerda a los profesionales sanitarios que **deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas** a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en <http://www.agedmed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>.

actual no permanente, con el fin de prevenir la recurrencia de la FA o disminuir la frecuencia ventricular.

Multaq® fue autorizado en Europa en noviembre de 2009 y se encuentra comercializado en 16 países de la UE. En España se comercializó en septiembre de 2010. Tomando como base las cifras de ventas del medicamento, se estima que en España se han tratado con Multaq aproximadamente 12.000 pacientes.

Desde su autorización, se han notificado a nivel mundial casos de alteraciones de pruebas de función hepática y daño hepatocelular en pacientes tratados con dronedarona. Recientemente se han notificado dos casos graves de daño hepático que requirieron trasplante. En estos dos casos la lesión hepática se presentó a los 5 y 6 meses del inicio del tratamiento respectivamente.

Hasta este momento, en España, el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano ha recibido un total de 12 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con dronedarona. De estas 12 notificaciones, una corresponde al caso de un paciente que presentó alteraciones hepáticas con ictericia. El caso requirió ingreso hospitalario, recuperándose posteriormente el paciente.

Los casos descritos anteriormente han sido analizados en la reunión de enero del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por los representantes de todas las agencias nacionales europeas. El CHMP ha concluido que, aunque los pacientes recibían otros tratamientos concomitantes, no puede descartarse la relación causal con dronedarona en los dos casos graves comentados y ha recomendado introducir medidas de monitorización de la función hepática en los pacientes en tratamiento con dronedarona, las cuales se incorporarán a la ficha técnica y el prospecto de Multaq. Adicionalmente se va a proceder a la revisión de todos los datos disponibles sobre alteraciones hepáticas asociadas a dronedarona.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las medidas de vigilancia y monitorización de la función hepática en pacientes que reciben tratamiento con dronedarona:

- Deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con dronedarona, mensualmente durante los primeros 6 meses, a los 9 y 12 meses, y posteriormente de forma periódica.
- Si se observa un incremento mayor o igual a 3 veces el límite normal superior (LNS) en los niveles de Alanina aminotransferasa (ALT), deberá realizarse una nueva determinación en el plazo de 48 a 72 horas. Si tras la misma se confirma que los niveles de ALT son mayor o igual a 3 veces el LNS, deberá interrumpirse el tratamiento con dronedarona. Hasta la normalización de la ALT, se realizará una monitorización adecuada y una estrecha vigilancia de los pacientes.
- Se aconseja informar a los pacientes que contacten inmediatamente con su médico en el caso de que aparez-

ca cualquier síntoma sugerente de daño hepático (tales como dolor abdominal sostenido, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o prurito).

La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante sobre este asunto. Puede consultarse un documento de preguntas y respuestas sobre este asunto en la página web de la EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

## Bisfosfonatos: riesgo de fracturas atípicas de fémur (Ref.: 2011/04, abril)

Los bisfosfonatos se asocian con un incremento del riesgo de aparición de fracturas atípicas femorales, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- examinar ambas extremidades en pacientes tratados con bisfosfonatos que puedan presentar una fractura atípica femoral, ya que frecuentemente son bilaterales
- valorar la suspensión del tratamiento con el bisfosfonato en base a la situación clínica del paciente, en caso de que se sospeche la aparición de una fractura atípica
- reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento con bisfosfonatos en cada paciente, particularmente después de 5 años de tratamiento

La AEMPS informó a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones de la revisión llevada a cabo en Europa sobre la asociación de fracturas atípicas de fémur y el uso de bisfosfonatos.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por los representantes de todas las agencias nacionales europeas, tras valorar todos los datos científicos disponibles, ha concluido que las fracturas atípicas de fémur constituyen un efecto de clase de los bisfosfonatos.

Adicionalmente, el CHMP ha concluido que el balance beneficio/riesgo de estos medicamentos en sus indicaciones autorizadas se mantiene favorable, recomendando que se incluyan advertencias sobre este riesgo en sus fichas técnicas y prospectos.

Los estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha con confirmación radiográfica de la fractura atípica sugieren una relación causal entre el uso de bisfosfonatos y la aparición de la fractura, que se incrementaría con la duración del tratamiento<sup>(1,2,3,4)</sup>. En aquellos estudios en los que no existe confirmación radiológica de la fractura, los resultados son heterogéneos<sup>(5,6,7,8)</sup>, aunque los estudios de más reciente publicación también indican un incremento de riesgo en tratamientos prolongados<sup>(7)</sup>.

Este tipo de fracturas se presentan con una frecuencia muy baja en pacientes que usan bisfosfonatos, fundamentalmente para el tratamiento de la osteoporosis, habién-

dose estimado que por cada 100 fracturas femorales que previenen el tratamiento con bifosfonatos, se produciría 1 fractura atípica de fémur<sup>(8)</sup>. Estas fracturas atípicas pueden presentarse sin un traumatismo previo o siendo este mínimo y pueden aparecer semanas o meses antes de una fractura completa de fémur. El mecanismo por el que los bifosfonatos producirían este tipo de fracturas no está bien determinado, aunque se postula que estaría relacionado con la supresión del recambio óseo que producen los bifosfonatos.

La información procedente de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas indica que, si bien una gran mayoría de los casos se notifican en relación con el uso de alendronato en osteoporosis, también se han notificado casos con otros bifosfonatos utilizados en esta misma indicación. Adicionalmente, aunque en mucha menor medida, se han notificado casos relacionados con el uso de bifosfonatos en indicaciones oncológicas y en enfermedad de Paget. Los datos son muy escasos en cuanto a la aparición de fracturas atípicas en localizaciones diferentes al fémur.

No se han establecido factores de riesgo específicos para este tipo de fracturas, aunque se ha propuesto como principal factor el tratamiento prolongado con bifosfonatos (si bien se han observado algunos casos en tratamientos cortos). Otros posibles factores de riesgo propuestos incluyen tratamientos concomitantes, en particular glucocorticoides o inhibidores de la bomba de protones, presencia de comorbilidad como diabetes mellitus o artritis reumatoide y posibles factores genéticos.

*Recomendaciones para los profesionales sanitarios:*

- *Las fracturas atípicas de fémur son frecuentemente bilaterales, por lo que se recomienda examinar ambas extremidades en pacientes que puedan presentar este tipo de fracturas.*
- *En aquellos pacientes en los que se sospeche la presencia de una fractura atípica de fémur, se debería considerar la suspensión del tratamiento con el bifosfonato en base a la evaluación beneficio/riesgo en cada paciente individual.*
- *Informar a los pacientes en tratamiento con bifosfonatos de que se pongan en contacto con su médico en el caso de que aparezca dolor en el muslo, cadera o zona*

*inguinal para una evaluación de la posible presencia de fractura.*

- *No se ha establecido la duración óptima de tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios la reevaluación periódica de la necesidad del tratamiento con bifosfonatos en cada paciente, particularmente después de 5 años de tratamiento.*

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen bifosfonatos serán actualizadas con esta nueva información. Los principios activos incluidos en el grupo de los bifosfonatos comercializados en España son alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risedronato, tiludronato y zolendronato.

## Referencias

1. Dell R et al Retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>.
2. Schilcher J et al Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonates. *Acta Orthopaedica* 2009; 80: 413-415.
3. Lenart BA et al Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20:1353-1362.
4. Isaacs JD et al. Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468:3384-3392.
5. Vestergaard P et al Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int* 2010; DOI 10.1007/s00198-010-1512y
6. Abrahamsen B et al Cumulative alendronate dose and the long term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5258-5265.
7. Park-Wyllie LY et al Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. *JAMA* 2011; 305:783-789.
8. Wang Z & Bhattacharyya T Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res* 2011; DOI 10.1002/jbmr.233.

# Noticias y temas de interés

## Guía del SNS para la publicidad de medicamentos dirigida al público

---

El Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y la Asociación para el Autocuidado de la Salud (anefp) han elaborado de forma consensuada esta Guía, que tiene como finalidad principal proporcionar al ciudadano una información veraz sobre los medicamentos sin prescripción, así como ser un instrumento que impulse la automedicación responsable y fomente el uso adecuado de este tipo de medicamentos.

Se trata de un documento de referencia que quiere servir para aclarar y sistematizar los principios, requisitos, limitaciones y demás condiciones en las que puede realizarse publicidad de medicamentos dirigida al público.

Además, la guía será una herramienta de trabajo para la industria farmacéutica y la propia Administración sanitaria, de cara a favorecer las actuaciones en la solicitud y autorización de la publicidad de este tipo de medicamentos y para aplicar de forma consensuada la normativa vigente en materia de publicidad. De hecho, está previsto que la guía vaya actualizándose en función de las novedades legislativas que se produzcan.

De este modo, los objetivos fundamentales del documento son:

- Lograr una publicidad de medicamentos dirigida al público de calidad.
- Transmitir una información adecuada y comprensible para los ciudadanos de los medicamentos sin prescripción, con el fin de que los utilicen de forma racional y responsable.
- Establecer unos criterios de actuación únicos de todos los órganos implicados.
- Actualizar las actuaciones en esta materia en función de las nuevas normativas.

- Ser una herramienta básica que favorezca las actuaciones de todos los órganos implicados.
- Establecer un código de buenas prácticas en materia de publicidad.
- Concienciar a los laboratorios de que deben realizar una publicidad veraz.

### Contenido

El texto se divide en dos partes diferenciadas: por un lado, una primera parte dedicada a informar sobre la publicidad de medicamentos dirigida al público y la segunda parte recoge un código de buenas prácticas sobre la publicidad de medicamentos dirigida al público.

En la primera parte, se recoge **información general** sobre aspectos como:

- La normativa de aplicación europea y nacional.
- Definiciones y principios generales de la publicidad en general (principio de veracidad, de no publicidad subliminal, principio de no publicidad comparativa, etc.).
- La publicidad específica de medicamentos: definiciones, principios aplicables, requisitos, prohibiciones, trámite administrativo y contenido obligatorio del mensaje.

Como novedad a destacar en esta parte son la definición y clasificación de los soportes publicitarios en materia de medicamentos incluyendo además los diferentes modelos de solicitud.

En la segunda parte, se recoge un **código de buenas prácticas** sobre la publicidad de medicamentos dirigida al público, incluyendo recomendaciones para los laboratorios sobre cómo deberían ser los mensajes publicitarios desde diferentes enfoques: imágenes, texto, medicamento, soporte, etc.



## Próximo número

- Actualización en anticoncepción hormonal.
- AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber.
- Nuevos principios activos.
- Informaciones sobre seguridad de medicamentos.
- Noticias y temas de interés.

### Consejo de Redacción

**Presidente:** J. Martínez Olmos.

**Vocales:** MA. Abad Hernández, MA. Alonso García, C. Avendaño Solá, V. Baos Vicente, F. Cañas de Paz, N. Fernández de Cano Martín, A. Jiménez Palacios, J. Jiménez San Emeterio, A. Montesinos Alonso, R. Orueta Sánchez, E. Pérez Trallero, E. Vargas Castrillón, F. Vives Ruiz.

**Jefe de Redacción:** MT. Cuesta Terán. **Secretaría de Redacción:** P. Soria Núñez.

**Dirección:** Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

**Revista de información objetiva y científica sin finalidad lucrativa.**

**NIPO soporte papel:** 860-11-058-0 **NIPO soporte en línea:** 860-11-057-5 **Depósito legal:** M.33.559-1977 **ISSN formato papel:** 1130-8427

**ISSN formato electrónico:** 2174-0089 **Producción e Impresión:** Estilo Estugraf Impresores S.L. **Diseño original:** www.elvivero.es

**Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.** Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Paseo del Prado 18-20. 28071 Madrid.

**Catálogo General de Publicaciones Oficiales:** <http://publicacionesoficiales.boe.es/>