



# Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud

Volumen 35, N° 4/2011

## Sumario

Manejo de los fármacos en embarazo en las patologías más frecuentes p. 107

Pacientes polimedicados frágiles, un reto para el sistema sanitario p. 114

Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el SNS durante 2010 p. 124

Nuevos principios activos: p. 129

- Anesapina, Denosumab

Informaciones sobre seguridad de medicamentos: p. 131

- Notas sobre Farmacovigilancia:
  - Pioglitazona y cáncer de vejiga
  - Metotrexato: sobredosis

Noticias y temas de interés: p. 134

- Indicadores de la prestación farmacéutica del SNS a través de receta médica. Año 2010

# Manejo de fármacos durante el embarazo

**Orueta Sánchez, R.** Médico de Familia. Centro de Salud “Sillería” (Toledo)

**López Gil, M.J.** Médico de Familia. Centro de Salud “Sillería” (Toledo)

## RESUMEN

El embarazo supone una etapa especial desde el punto de vista terapéutico tanto por la frecuencia de la toma de fármacos durante dicho periodo como por las repercusiones que dicha toma puede ocasionar.

Durante la gestación se producen una serie de cambios fisiológicos y farmacocinéticos que pueden alterar tanto la eficacia como la seguridad de los mismos. Además, la mayoría de los fármacos habitualmente empleados atraviesan la barrera placentaria pudiendo interferir el desarrollo embrionario.

Todo profesional que atienda gestantes debería conocer las modificaciones farmacocinéticas acontecidas en dicho periodo y los fármacos seguros o potencialmente teratogénicos para realizar una correcta utilización de los mismos.

**PALABRAS CLAVE:** Embarazo. Fármacos.

## ABSTRACT

Pregnancy is a special stage from a therapeutic point of view both by the frequency of taking drugs during that period and by making repercussion that may cause.

During pregnancy there is a series of physiological and pharmacokinetic changes that can affect both efficacy and safety. Moreover, most the commonly used drugs cross the placental barrier and may interfere with embryonic development.

All professional who attend pregnant women should know the pharmacokinetics changes occurred during this period and the insurance or potentially teratogenic drugs for proper use.

**KEY WORDS:** Pregnancy. Drugs.

*Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 107-113*

## Introducción

La gestación es una etapa especial y única de la vida por la confluencia de dos seres vivos, madre y feto, que conlleva importantes implicaciones médicas en general y terapéuticas en particular. Cualquier proceso intercurrente, incluso aquellos que en otra etapa son totalmente banales, pueden tener repercusiones importantes tanto para la gestante como para el feto. Además, los fármacos empleados para el control y/o curación de dichos procesos pueden provocar efectos adversos, en muchos casos importantes, sobre el feto. Pese a ello, hay que recordar que el empleo de medicamentos puede ser necesario, incluso en algún caso imprescindible para la correcta evolución de la gestación.

El uso de medicamentos durante el embarazo es una circunstancia frecuente. A modo de ejemplo se puede citar que, aproximadamente el 5% de las embarazadas tienen que tomar algún medicamento que tomaban con anterioridad a la gestación por padecer algún tipo de trastorno crónico (patología psiquiátrica, diabetes mellitus, asma bronquial,...) y que diversos estudios ponen en evidencia que más del 80% de las gestantes utilizan algún fármaco a lo largo de su embarazo. Un estudio realizado por la OMS encontró que, el 86% de

las gestantes tomaba algún medicamento durante dicho periodo y que el promedio de fármacos consumidos era de 2,9 por gestante, y otro estudio realizado en España detectó que, el 92,4% de las gestantes tomaba algún medicamento a lo largo del embarazo y que cerca de la mitad habían tomado tres o más medicamentos y que más de la mitad habían tomado algún fármaco durante el primer trimestre de la gestación. Además, para aumentar la dimensión del problema, un porcentaje de dicho consumo se realiza a través de automedicación sin control profesional.

## Cambios fisiológicos y farmacocinéticos

Durante la etapa gestacional en la mujer se producen una serie de cambios fisiológicos adaptativos importantes (aumento del volumen plasmático, disminución de unión a proteínas, aumento del filtrado glomerular,...) que, además de influir en el curso y evolución de los procesos padecidos en dicho período, interfieren y modifican la farmacocinética de los medicamentos empleados, pudiendo influir tanto en su eficacia como en su seguridad.

Estos cambios fisiológicos pueden modificar la farmacocinética en las distintas fases de la misma, desde la absorción del fármaco hasta la eliminación del mismo. La tabla I recoge los cambios fisiológicos principales acontecidos en esta etapa y su repercusión. Los cambios tienden a producirse de forma gradual a lo largo del embarazo, siendo más intensos en el último trimestre del mismo y desapareciendo pocas semanas después del parto.

**Tabla I. Modificaciones fisiológicas en el embarazo y consecuencias farmacológicas.**

ETAPA FARMACOCINÉTICA	CAMBIOS FISIOLÓGICOS	EFEECTO FARMACOCINÉTICO
Absorción	Enlentecimiento del vaciado gástrico. Disminución motilidad gastrointestinal. Aumento del flujo sanguíneo intestinal	Ligero retraso en la absorción. Aumento de la absorción
Distribución	Aumento del agua corporal total. Disminución de la albúmina plasmática. Disminución de la unión a proteínas	Aumento de la forma activa del medicamento. Aumento volumen distribución
Metabolismo	Aumento actividad enzimas microsomas. Disminución actividad sistema oxidasa	Modificación de los requerimientos necesarios
Eliminación	Aumento del filtrado glomerular	Aumento aclaramiento renal

La barrera placentaria es atravesada por la mayoría de fármacos utilizando un mecanismo de difusión simple, aunque también pueden utilizar o verse influida por otros mecanismos como el arrastre de solventes, el transporte activo o la pinocitosis. La barrera placentaria es especialmente permeable a sustancias liposolubles, de bajo peso molecular, de escasa ionización a pH fisiológico y con escasa unión a proteínas plasmáticas. El paso del fármaco a través de la placenta también se ve influenciado por las características de la misma y por el flujo sanguíneo placentario.

Además, el feto puede ingerir el fármaco o sus metabolitos a través de la deglución de las sustancias existentes en el líquido amniótico.

## Riesgos potenciales y clasificación del riesgo

Según los distintos datos publicados, la incidencia de malformaciones congénitas de importancia acontece en el 2-5% de los embarazos siendo el origen genético el principal factor causal y estando relacionadas con la toma de fármacos algo menos del 5% de las mismas. Aunque este porcentaje de relación causal entre toma de medicamentos y malformación es relativamente bajo, no por ello deja de ser importante ya que se trata de una causa evitable en un alto porcentaje de los casos.

Se entiende como fármaco teratógeno aquel que administrado durante el periodo embrionario o fetal es capaz de producir, directa o indirectamente, una alteración morfológica o funcional (alteraciones bioquímicas, metabólicas, hormonales, inmunológicas, del crecimiento y del comportamiento) en el embrión, el feto o, incluso, en el niño después del nacimiento.

Para que la alteración se produzca es necesaria la confluencia de varias circunstancias: toma de un fármaco potencialmente teratógeno, administración del mismo a una dosis y durante un tiempo suficientes, existencia de un feto susceptible y que dicha interacción se produzca en un periodo determinado del embarazo.

Las posibles consecuencias teratógenas van a depender del momento de la gestación en que se produzca la toma del medicamento:

- 2 semanas iniciales (periodo de implantación): Conocido por periodo "de todo o nada" porque se cree que el embrión no es susceptible al efecto teratógeno del fármaco y, o bien no se produce nada, o se produce la muerte del mismo y el aborto consiguiente.
- Periodo de la 2ª a la 10ª semana (periodo de organogénesis): Es la fase de mayor riesgo, ya que el efecto teratógeno en esta fase puede ocasionar anomalías estructurales que se traducen en malformaciones importantes que en muchos casos son incompatibles con el desarrollo fetal dando lugar a abortos o malformaciones fetales incompatibles con la vida una vez producido el nacimiento.
- Periodo ulterior a la 10ª semana (periodo de desarrollo): Los fármacos consumidos en esta etapa pueden producir alteraciones en el crecimiento y desarrollo funcional del feto o alteraciones morfológicas que generalmente son de menor gravedad que las ocasionadas en la fase de organogénesis.

Por cuestiones éticas y legales evidentes, la mayor parte de la información disponible sobre el riesgo o/y la seguridad del uso de los distintos fármacos durante el embarazo no procede de estudios diseñados con esta finalidad, sino que proceden de estudios epidemiológicos o de estudios realizados con animales de experimentación, por ello, la información disponible es

limitada, y existen medicamentos comercializados sobre los que no se dispone de información completa para recomendar o contraindicar su uso durante el embarazo. Es por ello, por lo que la valoración de su beneficio-riesgo se deberá realizar de forma individualizada por el médico, atendiendo a los beneficios esperados en cada caso concreto.

Con el objetivo de orientar al médico en su decisión terapéutica, todas las fichas técnicas de los medicamentos comercializados incluyen un apartado específico con las recomendaciones que las agencias reguladoras de medicamentos (la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS, en España) establecen tras evaluar toda la información disponible.

Las agencias reguladoras siguen determinadas directrices para realizar esta evaluación y emitir las correspondientes recomendaciones. Si bien las directrices aplicables en nuestro caso son las europeas,

son también muy conocidas las directrices de la Food and Drug Administration norteamericana (FDA) o de la Australian Drugs Evaluation Committee (ADEC).

- **Sistema europeo.** La red de agencias europeas de medicamentos, coordinadas en la llamada Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicó en 2008 las pautas para la evaluación de medicamentos en la reproducción humana y el riesgo, garantizando un marco científico y legal para la clasificación de los riesgos en el embarazo y lactancia. En estas pautas se describen los procesos de integración de datos clínicos y no clínicos y se esquematiza la forma de recoger en las fichas técnicas autorizadas la información disponible y las recomendaciones sobre cómo usar los medicamentos. En la Tabla II se recogen los ejemplos de enunciados que se incluyen en el apartado 4.6 de la ficha técnica (“Fertilidad, Embarazo y Lactancia”), enumerados de mayor a menor riesgo.

**Tabla II. Ejemplos enunciados según recomendaciones de la agencia europea del medicamento.**

DESCRIPCION
- Sobre la base de la experiencia humana (especificar), (principio activo) se sospecha que causa malformaciones congénitas (especificar) cuando se administra durante el embarazo.
- (Principio activo) causa efectos dañinos durante el embarazo y/o en el feto / recién nacido
- (Principio activo) esta contraindicado durante gestación / un periodo (especificar) de la gestación
- Las mujeres en edad fértil que tomen (principio activo) deben usar anticonceptivos eficaces durante la toma y hasta (especificar) semanas después de su suspensión
- Sobre la base de la experiencia humana (especificar), (principio activo) causa malformaciones congénitas (especificar) cuando se administra durante el embarazo. Estudios con animales han demostrado / son insuficientes toxicidad reproductiva
- (Principio activo) no debe ser usado durante gestación / un periodo (especificar) de la gestación, salvo que la condición clínica de la mujer lo requiera
- Las mujeres en edad fértil que tomen (principio activo) deben usar anticonceptivos eficaces durante la toma y hasta (especificar) semanas después de su suspensión
- Sobre la base de la experiencia humana (especificar), (principio activo) causa malformaciones congénitas (especificar) cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción
- (Principio activo) no debe ser usado durante gestación / un periodo (especificar) de la gestación, salvo que la condición clínica de la mujer lo requiera
- Las mujeres en edad fértil que tomen (principio activo) deben usar anticonceptivos eficaces durante la toma y hasta (especificar) semanas después de su suspensión
- Hay escasa o nula información sobre el uso de (principio activo) en mujeres embarazadas. Estudios con animales han demostrado / son insuficientes toxicidad reproductiva
- (Principio activo) no esta recomendado durante gestación / un periodo (especificar) de la gestación ni en mujeres en edad fértil que no utilizan anticonceptivos
- Hay escasa o nula información sobre el uso de (principio activo) en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción
- Como medida de precaución es preferible evitar el uso de (principio activo) durante el embarazo / un periodo (especificar) del embarazo
- Una cantidad moderada de datos (entre 300-1000 embarazadas) no indican malformaciones o toxicidad fetal / neonatal. Estudios en animales han demostrado / son insuficientes sobre toxicidad para la reproducción
- Como medida de precaución es preferible evitar el uso de (principio activo) durante el embarazo / un periodo (especificar) del embarazo
- Una cantidad moderada de datos (entre 300-1000 embarazadas) no indican malformaciones o toxicidad fetal / neonatal. Estudios en animales no indican toxicidad para la reproducción
- El uso de (principio activo) puede ser considerado, si es necesario, durante el embarazo / un periodo (especificar) del embarazo
- Una gran cantidad de datos (>1000 mujeres expuestas) no indican malformaciones o toxicidad fetal / neonatal
- (Principio activo) se puede utilizar, si es necesario, durante el embarazo / un periodo (especificar) del embarazo
- La exposición sistemática a (principio activo) no ha evidenciado efectos o son insignificante
- (Principio activo) se puede ser utilizar, si es necesario, durante el embarazo / un periodo (especificar) del embarazo

- **Sistema americano.** La Food and Drugs Administration (FDA) utiliza una clasificación desarrollada en 1979 como respuesta a la tragedia producida por el uso de talidomida en embarazadas. Esta clasificación es, quizás por su simplicidad, la más conocida y aplicada a nivel mundial. En la tabla III se recoge esta clasificación de riesgos.

**Tabla III. Seguridad farmacos en embarazo. Clasificación de la Food and Drug Administration (FDA).**

CATEGORIA	SEGURIDAD	DESCRIPCION
A	Estudios controlados no han demostrado riesgo. Riesgo remoto de daño fetal	Estudios en embarazadas no han evidenciado riesgo para el feto durante el primer trimestre de gestación ni existen evidencias durante el resto del embarazo
B	No hay descritos riesgos en humanos. Se acepta su uso durante el embarazo	Estudios en animales no han evidenciado riesgo pero no existen estudios adecuados en embarazadas, o existen estudios en animales en los que se detectan efectos adversos pero estos no han sido confirmados en embarazadas
C	No puede descartarse riesgo fetal. Su utilización debe realizarse valorando beneficio/riesgo	Estudios en animales han demostrado efectos adversos pero no existen estudios en embarazadas, o no se dispone de estudios ni en embarazadas ni en animales
D	Existen indicios de riesgo fetal. Usarse solo en casos de no existencia de alternativas	Estudios en embarazadas han demostrado el riesgo de efectos adversos, pero existen ocasiones en las que los beneficios pueden superar estos riesgos
X	Contraindicados en el embarazo	Estudios en embarazadas y en animales han demostrado que los riesgos potenciales superan claramente a los posibles beneficios

Sin embargo, la utilización de estas categorías es poco útil en la práctica clínica para realizar recomendaciones sobre el uso de medicamentos en las pacientes embarazadas puesto que cada letra engloba una gama amplia de posibilidades y es fácil caer en el error de atribuir un riesgo creciente a las letras. Por ejemplo, se asume que un medicamento clasificado dentro de la categoría X tiene más riesgo que los clasificados

dentro de la categoría A. Sin embargo, la categoría X (al igual que las categorías C y D) refleja una evaluación de la relación beneficio/riesgo, mientras la categoría A refleja la falta de evidencia de riesgo, lo que no implica que no deba realizarse una valoración del beneficio riesgo por parte del médico. Por otro lado, las categorías no siempre distinguen entre los riesgos basados en los resultados y datos referidos a humanos, de los referidos a animales o entre la frecuencia, severidad y el tipo de toxicidad fetal. Por ello, en el año 2008 la propia FDA propuso modificar las categorías actuales de letras por descripciones más detalladas que incluyan apartados sobre el embarazo y la lactancia, similar a lo vigente en la UE. La nueva propuesta eliminaría las categorías en el etiquetado de todos los medicamentos en EEUU, que ha sido obligatoria desde la década de los años 70.

- **Sistema australiano.** La clasificación propuesta por la agencia australiana, Australian Drugs Evaluation Committee (ADEC) es similar a la americana de la FDA, y fue adoptada en 1989. Incluye 7 categorías (A, B1, B2, B3, C, D, X) que presentan limitaciones similares a las de la FDA a la hora de aplicarlas en la práctica clínica.

## Fuentes de información

En la práctica clínica diaria, no es fácil conocer la seguridad o el riesgo del empleo de todos los medicamentos. Por este motivo es útil conocer fuentes de información que permitan obtener dicha información de forma rápida y con garantías de veracidad.

La fuente de información oficial en este sentido es la página web de la Agencia Española de Medicamentos, que da acceso a la ficha técnica de los medicamentos autorizados y la mantiene permanentemente actualizada. <http://www.aemps.gob.es>

Otras fuentes útiles de información son:

- Guía Terapéutica en Atención Primaria: guía editada por semFYC que recoge los fármacos recomendados en las patologías más frecuentes en Atención Primaria, y la información más relevante de cada uno de los principios activos recomendados que incluye la seguridad de los mismos según la clasificación de la FDA (disponible en formato papel y en <http://www.guiaterapeutica.net>)
- Guía de Prescripción Terapéutica: adaptación española de la 51ª edición de la British National Formulary (BNF), que aporta información en el apartado específico de cada fármaco, y que recoge en su anexo 4 los principios activos con potenciales efectos adversos durante el embarazo (disponible

en formato papel y en <http://www.imedicinas.com/GPTage/>)

- Base de datos Fisterrae: apartado de la web Fisterra que recoge la categoría de riesgo de los fármacos según la clasificación de la FDA, existiendo la posibilidad de búsqueda por principio activo y una tabla que recoge por grupos terapéuticos los fármacos seguros y los evitables (disponible en <http://www.fisterra.com/fisterrae/>)
- Drug in Pregnancy and Breast Feeding: pagina web elaborada por el San Gabriel Valley Perinatal Medical Group que, entre otros aspectos, permite acceder a diversa información sobre el empleo de medicamentos en el embarazo y la lactancia y el acceso a bibliografía que aborda dichos temas (disponible en: <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>)
- Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE): servicio de consulta telefónica de apoyo a los profesionales atendido por profesionales del grupo ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) de la Universidad Complutense de Madrid que, entre otros aspectos, facilita información sobre el empleo de fármacos durante la gestación (disponible en el teléfono 918222435). También permite la información telefónica directa a la embarazada: Servicio de Información Telefónica para la embarazada (teléfono 918222436).

## Normas generales

Toda decisión de inicio de un tratamiento farmacológico durante la gestación, al igual que fuera de la misma, debe realizarse teniendo en cuenta una valoración individualizada del caso que pondere los beneficios esperables, los riesgos potenciales de dicho tratamiento, las posibles alternativas terapéuticas (farmacológicas o no) y las consecuencias de no prescribir dicho tratamiento en el caso específico valorado.

No obstante, existen una serie de normas generales sobre la utilización de fármacos durante el embarazo (tabla III) que siempre resulta de interés recordar.

## Trastornos y situaciones frecuentes durante el embarazo

A continuación, y de forma telegráfica, se describen las opciones terapéuticas más aconsejadas de forma general en situaciones que con frecuencia acontecen durante la gestación. En la tabla IV se proporciona un resumen de la información disponible en la ficha técnica de cada uno de los medicamentos recomendados.

**Tabla IV. Recomendaciones generales para el uso de medicamentos durante el embarazo**

- Reevaluar los fármacos consumidos con anterioridad en caso de confirmación de embarazo.
- Considerar a toda mujer en edad fértil como embarazada potencial en el momento de prescribir un fármaco.
- Prescribir únicamente los fármacos absolutamente necesarios.
- Restringir de forma rigurosa la prescripción de fármacos durante el primer trimestre de gestación.
- Utilizar fármacos sobre los que existe experiencia constatada sobre su seguridad. En caso de no ser posible, utilizar la alternativa farmacológica de menos riesgo potencial.
- Evitar la utilización de nuevos fármacos sobre los que exista menor experiencia sobre su seguridad.
- Utilizar la menor dosis eficaz y durante la menor duración posible.
- Evitar, siempre que sea posible, la polimedicación.
- Informar sobre los peligros de la automedicación en estas etapas.
- Vigilar la aparición de posibles complicaciones cuando se pauten fármacos.

### • Nauseas y/o vómitos. Hiperemesis gravídica:

La presencia de náuseas y/o vómitos, en ausencia de patología añadida que lo justifique, es una situación frecuente durante la gestación, y en especial durante los meses iniciales de la misma, y que se asocia con los niveles de gonadotropina coriónica.

Inicialmente se aconseja realizar tratamiento no farmacológico (ajuste dietético, reposo postprandial,...), pero cuando con estas medidas no se consigue el control de los síntomas es necesario recurrir al tratamiento farmacológico. Por la amplia experiencia en su utilización, la asociación doxilamina más piridoxina es ampliamente empleada; la información disponible a partir de varios estudios epidemiológicos indica que no produce efectos adversos sobre el embarazo ni sobre el embrión/feto ni en el recién nacido. Otras alternativas farmacológicas empleables son metoclopramida, dimenhidrinato y meclizina.

• **Pirosis y/o dispepsia:** El aumento de la presión intraabdominal y el menor tono del esfínter esofágico son causa frecuente de reflujo gastroesfágico durante los últimos meses de la gestación.

El tratamiento inicial debe ser, en general con medidas higiénico-dietéticas (realizar comidas ligeras y frecuentes, no comer en las horas previas al acostarse, elevar unos centímetros el cabecero de la cama, evitar las comidas grasas, las bebidas gaseosas y productos como el café, el té o el alcohol,...). Cuando estas medidas no consiguen el alivio deseado de los síntomas hay que recurrir a los fármacos.

Los antiácidos (sucralfato, almagato, hidroxidos de magnesio y aluminio) suelen ser la primera alternativa, aunque no se aconseja su empleo de forma prolongada ni en los meses iniciales.

Los antihistamínicos H<sub>2</sub> también pueden emplearse y suelen ser de elección frente a los inhibidores de la bomba de protones.

- **Estreñimiento:** Situación frecuente en los últimos meses de la gestación y motivada principalmente por el retraso del vaciado gástrico y la reducción de la motilidad gastrointestinal, pudiendo influir otros factores como la frecuente toma de suplementos de hierro.

Su abordaje inicial incluye medidas higiénico-dietéticas: ingesta abundante de líquidos, dieta rica en residuos, ejercicio físico regular,...y siempre que sea posible evitando la toma de fármacos que puedan ocasionar estreñimiento.

Cuando las medidas no farmacológicas no sean suficientes, se deben emplear de forma preferente laxantes formadores de bolo, como el plantago ovata o la metilcelulosa. No es aconsejable el empleo de aceite de ricino, enemas salinos, enemas parafínicos con detergentes, o medicamentos estimulantes de la motilidad intestinal.

- **Fiebre y/o dolor:** Síntomas que acompañan a múltiples enfermedades infecciosas, inflamatorias, traumáticas,... por lo que su presencia en algún momento del curso de un embarazo es habitual. Además, cuadros como la lumbalgia, ven aumentada su frecuencia durante la gestación.

El fármaco de elección general como analgésico y antipirético es el paracetamol, aunque no se aconseja su empleo en tratamientos prolongados con dosis elevadas, por la posibilidad de alteración de la función renal fetal.

El uso de ácido acetilsalicílico no se aconseja, y dado que la información existente respecto al uso de antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, naproxeno o diclofenaco) y metamizol es limitada, debe valorarse de forma individualizada su empleo en el embarazo.

Los fármacos opiáceos pueden utilizarse durante los dos primeros trimestres del embarazo (pero se desaconseja su uso durante el último trimestre por el riesgo de provocar depresión respiratoria en el recién nacido). Ante un caso de migraña, debe recordarse que el empleo de ergotamínicos esta contraindicado por su potencial teratógeno. Los datos disponibles sobre el uso de los triptanes (sobre todo sumatriptán) son limitados, pero parecen indicar que no aumentan la aparición de malformaciones congénitas.

- **Patología infecciosa:** La patología infecciosa, al igual que fuera de la gestación, representa uno de los motivos más frecuente de consulta de la embarazada, lo que origina que los antibióticos sea uno de los grupos terapéuticos más empleados durante este periodo.

Las infecciones del tracto respiratorio son las más frecuentes, pero un alto porcentaje de las mismas son de origen viral, precisando únicamente de un tratamiento sintomático para su control.

La infección del tracto urinario supone la principal indicación de tratamiento antimicrobiano durante la gestación. Teniendo en cuenta los gérmenes más frecuentemente implicados, las resistencias existentes en nuestro entorno, y la seguridad de los diferentes antibióticos durante el embarazo, se recomienda la amoxicilina más ácido clavulánico como tratamiento empírico de elección durante un periodo no inferior a 7 días. Así mismo, durante la gestación, la bacteriuria asintomática debe ser tratada, ya que existe un alto riesgo de evolución a pielonefritis.

Por subgrupos terapéuticos, se tiene amplia experiencia de uso de penicilinas (tanto amoxicilina, como amoxicilina más ácido clavulánico, ampicilina, bencilpenicilina, cloxacilina,...) y cefalosporinas (cefuroxima, cefalexina, cefadroxilo,...).

Dentro del grupo de los macrólidos no se aconseja el uso de eritromicina en forma de estolato, por existir un mayor riesgo de hepatotoxicidad.

No se aconseja la utilización de aminoglucósidos, por riesgo de daño renal y ótico; tetraciclinas por el riesgo de retraso del crecimiento óseo y alteraciones dentales; ni de fluorquinolonas por riesgo de artropatías y malformaciones cartilagosas.

- **Trastornos del estado de ánimo:** Los trastornos del estado de ánimo son motivo frecuente de consulta además, el embarazo supone una etapa de cambios que puede ocasionar un estrés emocional que puede ocasionar situaciones de ansiedad y/o depresión.

El empleo de benzodiacepinas debe realizarse tras una valoración cuidadosa del beneficio-riesgo, ya que su empleo se asocia con malformaciones cardiovasculares y urogenitales. En caso de necesidad de empleo de algún fármaco de este grupo terapéutico, se aconseja la utilización de diazepam, ya que es la benzodiacepina con la que se tiene mayor experiencia en su uso.

Para el tratamiento de los cuadros depresivos puede valorarse el empleo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, fluoxetina, sertralina, citalopram, venlafaxina,...) aunque deberá realizarse un análisis individualizado del beneficio-riesgo en cada caso, ya que se han asociado a un aumento de malformaciones congénitas cardiovasculares (uso durante el primer trimestre) y con la aparición del síndrome de retirada en los recién nacidos (uso en las semanas previas al parto). No se aconseja en empleo de antidepresivos tricíclicos ni de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

- **Hipertensión arterial:** Las cifras elevadas de presión arterial durante el embarazo pueden deberse a situaciones diversas: hipertensión preexistente, hipertensión gestacional (inducida por el embarazo) o a preclampsia (hipertensión más proteinuria y edemas) o eclampsia (a los síntomas de preclampsia se asocia la presencia de convulsiones).

Su presencia, en sus distintas formas, conlleva aumento de la morbimortalidad tanto materna como fetal, por lo que requiere de un abordaje estricto, pero teniendo en cuenta que, descensos bruscos e intensos puede ocasionar problemas en el feto, por los cambios hemodinámicos producidos.

El fármaco de elección es la metildopa, pudiéndose utilizar como alternativa la hidralazina.

El uso de calcioantagonistas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), está contraindicado en el embarazo (2º y 3º trimestre). Asimismo, deberán considerarse tratamientos antihipertensivos alternativos con un perfil de seguridad en el embarazo establecido, para aquellas embarazadas que previamente estuviesen tratadas con ellos.

Tampoco se aconseja el empleo de diuréticos, por el riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas, especialmente en la hipertensión inducida por la gestación.

• **Diabetes Mellitus:** La presencia de diabetes mellitus durante el embarazo, ya sea por una diabetes preexistente al mismo o por el desarrollo de una diabetes gestacional, se asocia a un aumento del riesgo de aborto, parto prematuro, macrosomía y de muerte fetal.

En la diabetes gestacional el tratamiento farmacológico debe instaurarse cuando las medidas no farmacológicas son insuficientes, siendo la insulina la opción terapéutica de elección. No se recomienda el empleo de sulfonilureas (contraindicado en ficha técnica), metformina, glitazonas o meglitinidas, ya que la información disponible sobre su uso en el embarazo es limitada y su perfil de seguridad no está claramente establecido.

• **Asma bronquial y patología alérgica:** Los procesos de tipo alérgico (polinosis, urticaria, asma,...) son cada vez más habituales en nuestro entorno por lo que es frecuente que alguna mujer embarazada padezca alguno de los mismos.

Los datos disponibles sobre antihistamínicos indican que no tienen efecto teratógeno en animales. Su uso en embarazadas deberá hacerse tras una valoración del beneficio-riesgo, evitándolos durante el primer trimestre.

El abordaje terapéutico del asma es similar al realizado fuera del embarazo, siendo aconsejable dar preferencia, siempre que sea posible, a la administración por vía inhalada.

• **Vacunas:** Pese a que no existe evidencia de alteraciones teratógenas por el empleo durante la gestación de vacunas inactivadas en general, se desaconseja la vacunación durante el primer trimestre del embarazo. El empleo de vacunas formadas por gérmenes atenuados está contraindicado durante toda la gestación (aconsejándose además evitar el embarazo los

tres meses siguientes a la administración de las mismas). La vacuna antigripal, en su forma inactivada, y la vacuna combinada antitetánica y antidiftérica (vacuna Td) son las únicas vacunas con indicación específica en la mujer embarazada, aconsejándose la administración de vacuna antigripal cuando el período epidemiológico coincida con los dos últimos trimestres de gestación, o el periodo puerperal y la vacuna Td en las mismas condiciones que fuera del embarazo.

En cuanto al uso de las inmunoglobulinas en el embarazo, aunque no existen estudios controlados, la amplia experiencia con el uso de la inmunoglobulina anti-D indica que no aumentan el riesgo de complicaciones durante el mismo, ni de efectos adversos en el feto o recién nacido.

## Bibliografía

- Abad FJ, Pons J, Micó M, Casterá DE, Bellés MD, Sánchez A. Categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo: Guía rápida de consulta. *FAP*. 2005; 3: 49-61.
- Australian Drug Evaluation Committee. Medicines in pregnancy. *An australian categorization of risk of drug use in pregnancy*. 3º ed. Government Publishing Service. Australian. 1996.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- Buhimschi C, Weiner C. Medications in pregnancy and lactation. Part 1. Teratology. *Obstet Gynecol*. 2009; 113: 166-188.
- Buhimschi C, Weiner C. Medications in pregnancy and lactation. Part 2. Drugs with minimal or unknown human teratogenic effect. *Obstet Gynecol*. 2009; 113: 417-432.
- Doering PL, BooThby LA, Cheek M. Review of pregnancy labelling of prescription drug: Is the current system adequate to inform of risk?. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187: 333-339.
- Food and Drug Administration. Pregnancy categories for prescription drugs. *Food and Drug Administration*. Bulletin. September. 1979.
- Madrideo R, Tomás R. Medicamentos y embarazo. *FMC*. 2004; 11: 651-661
- Orueta R. Empleo de fármacos en embarazo y lactancia. *Revista electrónica c@p*. 2007. (disponible en <http://www.cap-semfyc.com>)
- Pérez JA. Fármacos en el embarazo y la lactancia. En: Espinas E. *Guía de Actuación en Atención Primaria*. Ed. semFYC. 3ª edición. Barcelona. 2006, pg 1343-1356
- Puig-Barbera J. Vacunas y embarazo (I): vacunas indicadas en mujeres embarazadas. *Aten Primaria*. 2004; 33: 38-43
- Sturpe D, Alperovitz K. *Pregnancy and lactation: Therapeutic considerations*. Chisholm-Burns M et al. Pharmacotherapy: principles & practice. Ed. McGraw Hill. 2008, pg 721-736
- Vilaseca J, Espinas J. *Guía Terapéutica en Atención Primaria basada en la evidencia*. Ed. semFYC. 3ª edición. Barcelona. 2007
- Yankowitz J. *Drugs in pregnancy*. Gibbs R et al. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 10th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2008, pg 122-136.

# Pacientes polimedidados frágiles, un reto para el sistema sanitario<sup>1</sup>

**Villafaina Barroso, A.** Doctor en Farmacia. Farmacéutico de Área Gerencia de Área de Salud de Plasencia. Coordinador Responsable del Laboratorio de Prácticas Innovadoras en Polimedición y Salud. Gerencia del Área de Salud de Plasencia. Servicio Extremeño de Salud.

**Gavilán Moral, E.** Doctor en Medicina, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Responsable de Innovación e Investigación del Laboratorio de Prácticas Innovadoras en Polimedición y Salud. Gerencia de Salud de Plasencia. Servicio Extremeño de Salud.

## RESUMEN

Cualitativamente, polimedición, es el hecho de tomar más medicamentos de los clínicamente apropiados, un paciente polimedidado frágil es el que, cumpliendo estos criterios cualitativos, le faltan recursos físicos, psíquicos, sociales o del propio sistema sanitario, para evitar los riesgos graves y moderados consecuencia de la polimedición. En la polimedición influyen factores biológicos, psicológicos, sociales y propios del sistema sanitario, por lo tanto el abordaje deberá tener en cuenta todos estos aspectos. La coordinación entre profesionales resulta imprescindible. La adecuación del tratamiento tiene que tener en cuenta factores como: 1) las metas de la atención prestada, 2) los objetivos del tratamiento pautado, 3) la esperanza y expectativa de vida del paciente y 4) el tiempo estimado del tratamiento pautado hasta que exista un beneficio clínico significativo. Debemos aprender estrategias de desprescripción, entendiendo esta como el proceso cuidadoso y estandarizado encaminado a suspender algunos de los medicamentos que se han ido acumulando en el tratamiento del paciente.

**PALABRAS CLAVE:** Polimedición. Atención sanitaria.

## ABSTRACT

Qualitatively polypharmacy is the act of taking more medication than what it is clinically appropriate. A frail polypharmacy patient meets the qualitative criteria and lack physical, mental, social or appropriate health system resources to prevent moderate and serious consequences of polypharmacy.

Several factors have a significant influence in polypharmacy such as biological, psychological, social and factors inherent to each health system. So the approach to polypharmacy must take into account all the above mentioned aspects.

Treatment appropriateness has to take into consideration factors such as 1) the aims of care 2) the objectives of the prescribed treatment 3) hope and expectation of patients' life 4) estimated time until there is a significant clinical benefit of the prescribed treatment.

We must learn deprescribing strategies, understanding it as a careful and standardised process designed to discontinue the use of treatments that have accumulated in the patient treatment regimn.

**KEY WORDS:** Polipharmacy. Sanitary attention

*Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 114-123*

## Introducción

La atención sanitaria es un proceso continuo en el que los profesionales sanitarios comparten responsabilidades a lo largo del mismo. Hasta hace poco eran el médico y el odontólogo los únicos profesionales facultados para prescribir, pero en virtud del Real Decreto 1718/2010, sobre receta médica y órdenes de dispensación, se han sumado podólogos y enfermeras. Sin embargo, no son los únicos que intervienen en la farmacoterapia. Los farmacéuticos, los

auxiliares de ayuda a domicilio y de farmacia, trabajadores sociales, el propio paciente, la industria farmacéutica, la administración sanitaria... todos ellos, por acción u omisión, juegan un importante papel en ella.

En el sistema actual, donde médicos especialistas en distintas áreas pueden iniciar o modificar el tratamiento de un mismo paciente, se hace necesaria la figura de un profesional coordinador. El candidato lógico es el médico de familia, que suele ser el primer contacto

<sup>1</sup> Parte del material del presente artículo ha sido extraído del libro **“Polimedición y Salud: Estrategias para la adecuación terapéutica”**. (\*) Disponible en polimedidado.com. Agradecemos a los autores de los capítulos del mismo.

del paciente con el sistema sanitario y es quien debería tener una visión holística del paciente. Sin embargo, en la práctica, la ausencia de una historia clínica unificada, la frecuente falta de comunicación entre niveles y la sobrecarga asistencial y burocrática de la atención primaria de salud, hacen difícil esta labor. En este sentido, se ha demostrado que la atención de varios médicos sobre un mismo paciente está relacionada con un aumento de la polimedicación.<sup>(1)</sup>

La estrategia promovida por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de mejorar la atención a los pacientes crónicos y polimedificados, tiene como objetivo principal, implantar «procedimientos de control de la calidad de la prestación farmacéutica, que establezcan modelos de relación entre los profesionales sanitarios, para abordar un adecuado control que contribuya a conseguir la efectividad y la seguridad de los tratamientos con fármacos, que reciben estos pacientes, mejorando tanto la calidad asistencial como la eficiencia en el uso de los recursos»<sup>(2)</sup>. Numerosas comunidades autónomas han elaborado, dentro de esta estrategia o anteriormente a ella, sus propios programas de atención al paciente polimedificado.

En este contexto, se hace necesaria una revisión del concepto, determinantes e implicaciones del concepto de la polimedicación, y de las distintas actividades encaminadas a la mejora de la adecuación terapéutica de los pacientes, centrándonos especialmente en aquellos que, por sus circunstancias, tienen mayor riesgo de sufrir las consecuencias de la polimedicación.

## 1. ¿Qué es un paciente polimedicado?

Se entiende por polimedicación en términos cualitativos, el hecho de tomar más medicamentos de los clínicamente apropiados, mientras que los criterios cuantitativos establecen un límite en el número de fármacos empleados. El número más extendido parece ser el de 5 medicamentos utilizados de forma crónica, cifra a partir de la cual, hay una relación independiente con el uso inadecuado de los medicamentos<sup>(3)</sup>. Rollason y Vogt distinguen tres posibles situaciones<sup>(4)</sup>:

- *Polimedicación adecuada*, cuando el paciente toma muchos fármacos, pero todos ellos tienen indicación clínica. El objetivo en este caso no es reducir la polimedicación, sino mejorar la adecuación terapéutica.
- *Polimedicación inadecuada*, cuando se toman más medicamentos de los clínicamente necesarios. El objetivo en este caso es, reducir al máximo posible el número de fármacos inapropiados.
- *Pseudopolimedicación*, que sería el caso del paciente en cuyo historial están registrados más fármacos de los que realmente toma. El objetivo es entonces,

actualizar los registros y coordinar adecuadamente la atención clínica entre los distintos profesionales y niveles asistenciales involucrados.

Existen dos patrones diferentes en el paciente polimedicado. Uno sería el paciente con una sola enfermedad que requiere de múltiples medicamentos, como podría ser el ejemplo del paciente portador del virus VIH. El otro sería el paciente, generalmente mayor, con comorbilidad acusada, donde cada enfermedad precisa de uno o varios medicamentos, por ejemplo un paciente diabético, hipertenso y dislipémico. El segundo perfil probablemente sea el más frecuente, y es en el que nos centraremos primordialmente en este artículo.

Por nuestra parte, consideramos **paciente polimedicado frágil** al que, cumpliendo los criterios cualitativos de polimedicación, le faltan recursos físicos, psíquicos, sociales o del propio sistema sanitario para evitar los riesgos graves y moderados consecuencia de la polimedicación. El polimedicado no frágil es el que cuenta con una combinación de tales recursos como para poder evitar esos riesgos.

## 2. ¿Qué factores intervienen en su aparición?

Existen numerosos factores asociados a la polimedicación. Podríamos considerar que existen tres categorías: los factores dependientes del paciente (aspectos físicos, psicológicos, familiares y sociales del paciente), del sistema sanitario y de la sociedad en su conjunto. En la tabla I hemos recogido los que, de forma estadísticamente significativa, se asocian al fenómeno de la polimedicación inadecuada de una forma dependiente o independiente<sup>(5)</sup>.

**Tabla I. Algunos factores dependientes e independientes asociados a la polimedicación inadecuada**

<p><b>Dependientes del paciente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Factores biológicos: Edad anciana (mayor de 75 años), mujeres.</li> <li>• Consumo de fármacos específicos: Ansiolíticos, sedantes, antidepresivos, analgésicos, inhibidores de plaquetas o espasmolíticos</li> <li>• Morbilidad asociada: Tener tres o más enfermedades crónicas, enfermedades respiratorias, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes y síntomas digestivos.</li> <li>• Factores psicológicos: Depresión, pobre autopercepción de la salud.</li> <li>• Factores sociales: Situación económica deficiente, nivel educativo bajo, soledad, situación de dependencia física, vivir en zonas rurales.</li> </ul>
<p><b>Dependientes del sistema sanitario</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contacto con los servicios sanitarios en los últimos 3 meses.</li> <li>• Ingresos hospitalarios previos.</li> <li>• Haber tenido interconsultas entre especialistas.</li> <li>• Ser atendido por diferentes prescriptores o acudir a múltiples farmacias.</li> <li>• Existencia de discrepancias entre pacientes y facultativos en cuanto a la historia farmacoterapéutica.</li> </ul>

Algunos de los determinantes de la polimedición, como vemos, exceden lo estrictamente sanitario y pertenecen al ámbito de lo social. Cualquier intento de describir el fenómeno de la polimedición y la adecuación farmacológica, así como toda intervención que considere entre sus objetivos adecuar la polimedición y reducir sus efectos negativos, debe necesariamente tener en cuenta estos determinantes de forma global e integral.

### 3. ¿Qué consecuencias tiene la polimedición?

Los efectos y consecuencias de la polimedición son casi siempre graves. Por un lado, la adherencia terapéutica decae con la complejidad del régimen terapéutico, y cuanto mayor es el número de medicamentos prescritos. Los efectos adversos y las interacciones medicamentosas también aumentan con el número de medicamentos en el tratamiento. En un estudio, Hanlon y cols. encontraron que el 35% de los pacientes ancianos polimedados, desarrollan algún efecto adverso<sup>(6)</sup>. En Atención Primaria la estimación en el estudio APEAS (Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud) es que el 48,2% de los efectos adversos ligados a la asistencia sanitaria están causados por la medicación, y que el 59,1% eran prevenibles<sup>(7)</sup>. Todos estos factores y sus consecuencias directas, podrían ser responsables de un aumento del riesgo de ser hospitalizado<sup>(8)</sup>, de sufrir caídas en los ancianos<sup>(9)</sup>, de aumentar la morbilidad, e incluso, la mortalidad<sup>(10)</sup>.

### 4. Evaluación integral del paciente polimedado.

Para realizar una valoración integral del paciente polimedado es necesario evaluar no sólo los aspectos biomédicos (grado de adecuación y adherencia terapéutica), sino también los factores psicológicos, funcionales y sociales, cuyo papel, según hemos visto anteriormente, es fundamental para entender la situación del paciente polimedado.

#### 4.1. Evaluación de la adecuación terapéutica

Clásicamente se han dividido en dos métodos sistemas implícitos y explícitos. Los primeros se basan en juicios clínicos, suelen tener en cuenta resultados en salud y suelen ser más válidos. Los segundos se basan en criterios previamente definidos, y por tanto son más fiables, aunque no tienen en cuenta la particularidad de cada paciente. No hay un sistema de evaluación ideal. Quizá por esto mismo y porque son sistemas complementarios, algunos autores aconsejan la aplicación simultánea de ambos<sup>(11, 12, 13)</sup>.

#### 4.1.1. Métodos explícitos

Básicamente, son criterios que crea un grupo de expertos, a través generalmente de métodos de generación de consenso, sobre todo el método Delphi. Estos criterios pueden detectar situaciones de sobreprescripción (fármacos cuya indicación no es adecuada o es inválida) y prescripción inadecuada (fármacos que deben evitarse o que no están indicados para determinadas condiciones o patologías), pero también infraprescripción (medicamentos que deberían estar tomando el paciente para tratar o prevenir condiciones o enfermedades concreta, a menos que hubiese contraindicaciones).

Los criterios más utilizados en la literatura son los de prescripción inadecuada en los ancianos, sobre todo los que van dirigidos a detectar medicamentos que deben evitarse en esta población, por estar teóricamente asociados a problemas relacionados con los medicamentos. Los más populares y de uso más extendido son los criterios de Beers<sup>(14)</sup>, que se centran en detallar en listados, los medicamentos a evitar en cualquier circunstancia, especificando si la posibilidad de provocar efectos adversos graves es alta o baja, las dosis de determinados fármacos que no se deben superar y fármacos a evitar en determinadas patologías (interacciones fármaco-enfermedad). La última actualización fue publicada en 2003 y tiene 68 criterios. Como desventajas, destacamos que valoran los medicamentos de forma aislada, y sin valorar el contexto clínico, no tienen en cuenta las posibles interacciones entre medicamentos, ni las duplicidades ni la inframedicación. Además, no está claro que estén asociados a un mayor riesgo de padecer efectos adversos graves<sup>(15,16)</sup>. Por todo ello, es una herramienta cuya utilidad clínica es un tanto limitada.

Además de estos criterios, en los últimos años un equipo de geriatras irlandeses ha elaborado una herramienta de cribado consistente en dos instrumentos: el *Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment* (START), que consiste en un inventario basado en la evidencia de 22 indicadores de prescripción de medicamentos, para enfermedades prevalentes en la edad anciana, y el *Screening Tool of Older Persons Prescriptions* (STOPP), que es un listado de 65 criterios clínicamente relevantes de medicamentos de prescripción potencialmente inapropiada, ordenado por sistemas fisiológicos. Se centran en problemas potenciales asociados con las medicaciones, en un contexto de la comorbilidad propia de la edad anciana<sup>(17)</sup>, y detectan no sólo sobreprescripción y prescripción inadecuada, sino también infraprescripción. Recientemente se ha comprobado la relación de estos indicadores con el riesgo de presentar efectos adversos<sup>(18)</sup>. Además, se ha publicado su versión española adaptada a nuestro sistema sanitario y contexto cultural<sup>(19)</sup>.

### 4.1.2. Métodos implícitos

Los métodos implícitos parten de una evaluación clínica del paciente y su medicación, a partir de los cuales se realiza un juicio de si los fármacos prescritos son o no apropiados. Son generalmente métodos más válidos, pero para mantener niveles adecuados de fiabilidad precisan de un entrenamiento adecuado en su uso, así como especificaciones muy detalladas.

Quizá el más utilizado es el *Medication Appropriateness Index (MAI)*<sup>(20)</sup>. Mide la adecuación de cada uno de los medicamentos del paciente a través de 10 ítems que son valorados en una escala tipo likert de tres grados (desde apropiado a inapropiado). Cada ítem marcado como inapropiado tiene una puntuación que oscila entre 1 y 3, dependiendo de su importancia: la indicación y la efectividad son los ítems cuyo peso es mayor. La suma de cada ítem genera una puntuación ponderada por cada fármaco, que puede oscilar entre 0 y 18 puntos, de manera que a mayor puntuación menor adecuación terapéutica. Si además se suman los índices de cada fármaco, se obtiene el índice global del paciente. El método MAI ha demostrado ser un método fiable y válido. Además, predice la aparición de resultados clínicos adversos potencialmente graves.

Su principal inconveniente es que requiere mucho tiempo para poder ejecutarlo (una media de unos 10 minutos por fármaco) y que requiere de una formación adecuada en su uso. Además, no mide infrautilización ni tiene en cuenta los efectos adversos de los fármacos o el incumplimiento. En la clínica puede ser útil para

planificar actuaciones sanitarias en función de los resultados de la evaluación, permitiendo además monitorizar la evolución en el tiempo a medida que se van ejecutando los cambios propuestos.

El índice dispone de un manual del usuario que recoge definiciones operacionales, instrucciones explícitas y ejemplos sobre cómo evaluar cada fármaco. Nuestro grupo ha traducido y adaptado al contexto de la atención primaria de nuestro país este manual<sup>(21)</sup>, del cual extractamos las instrucciones correspondientes al criterio 2. (Tabla II)

En nuestro país, el método implícito más utilizado es el de detección de los Resultados Negativos de la Medicación (RNM)<sup>(22)</sup>, que se definen como *los resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso de medicamentos*. Por tanto, se trata de un sistema que facilita la detección de fármacos inadecuados en cuanto a que potencialmente pueden ocasionar problemas de salud. Éstos se dividen en tres grupos:

- Necesidad
  - Una necesidad de medicamento (problema de salud no tratado).
  - Una no necesidad de medicamento (efecto de un medicamento innecesario).
- Efectividad
  - Una ineffectividad no cuantitativa.
  - Una ineffectividad cuantitativa.
- Seguridad
  - Una inseguridad no cuantitativa.
  - Una inseguridad cuantitativa.

**Tabla II. Criterio 2 del Medication Appropriateness Index**

Pregunta 2: ¿La medicación es efectiva para la situación?

A \_\_\_\_\_ B \_\_\_\_\_ C \_\_\_\_\_ Z \_\_\_\_\_  
 efectivo      parcialmente eficaz      no eficaz      no sabe

**Definición:** Efectiva se define como productora de un resultado clínico beneficioso. La pregunta evalúa si el fármaco prescrito ha demostrado ser eficaz para la indicación correspondiente en un grupo de pacientes en la práctica clínica real.

**Instrucciones:** La indicación y efectividad similares pero no exactamente iguales. Los facultativos pueden prescribir un fármaco para una situación dada debido a razones teóricas y de prácticas estándar (indicación), pero en este ítem los evaluadores-investigadores deben valorar lo que la evidencia muestra sobre ese medicamento. Por ejemplo, que el fármaco en ensayos clínicos es inefectivo (p. ej., dihidroergotoxina como potenciador de la memoria). Al contrario, puede que no se haya documentado una indicación para un fármaco (con lo que en el anterior ítem se valoraría como "C"), aunque el fármaco haya demostrado en diversos estudios funcionar bien para un efecto deseado (p. ej., cloruro potásico y diuréticos). En esos casos, el revisor debe anotar la indicación asumida en los comentarios. Igualmente, si un medicamento no es considerado como de primera línea en las guías de práctica clínica (p. ej., corticoides orales en un EPOC en fase estable en comparación con anticolinérgicos o agonistas beta), o no existen evidencias que sustenten su uso, deben considerarse inefectivos.

Además, cualquier fármaco considerado por la AGEMED (Agencia Española del Medicamento) como de "Baja Utilidad Terapéutica" y que aparezca en la lista del "nomenclator digitalis" del Ministerio de Sanidad, se debe puntuar como inefectivo ("C").

Por último, los fármacos en los que los riesgos potenciales superen los beneficios potenciales y que, por tanto, no sean capaces de ser efectivos en la práctica real, por ejemplo, aquellos clasificados por los criterios START/STOPP, se deben puntuar como inefectivos ("C"). Serán considerados como "parcialmente efectivos ("B") aquellos medicamentos para los que la evidencia disponible para su uso no es conclusiva y no existen alternativas disponibles (p. ej., la aspirina en mujeres con bajo riesgo coronario usado en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular).

**Ejemplos:** HCTZ para la hipertensión = A. Profilaxis con antagonista H<sub>2</sub> en una persona con historial de úlcera gástrica inducida por AINE = C. Meperidina para el dolor muscular = C (ya que no es efectivo para esa condición). Atorvastatina (y demás estatinas) para tratamiento de la enfermedad de Alzheimer= C.

(Fuente: traducción y adaptación de los autores).

## 4.2. Valoración de la adherencia terapéutica

Paralelamente a la valoración de la adecuación terapéutica se debe evaluar el grado de seguimiento del paciente a las recomendaciones o prescripciones de su médico. La adherencia terapéutica adquiere mayor importancia si cabe cuando, una vez reevaluados los objetivos terapéuticos y adaptados a la situación clínica del paciente y sus preferencias, se alcanzan niveles de adecuación farmacológica altos, ya que es cuando potencialmente se pueden obtener balances beneficios/riesgos más favorables.

Dada la diversidad de factores que intervienen en el origen de la falta de adherencia terapéutica, no es posible detectarla con total validez y fiabilidad. Por este motivo, se han utilizado y evaluado diferentes herramientas que nos ayudarán a establecer el diagnóstico de incumplimiento terapéutico. En la tabla III recogemos los valores de validez de los principales métodos empleados.

**Tabla III. Validez de los métodos indirectos de valoración del incumplimiento terapéutico, expresados en porcentaje.**

METODO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
Juicio clínico	28	78	44	64
Autocomunicado	37	70	43	64
Morisky-Green	53	63	49	66
Test Batalla	81	41	48	76
Control proceso	56	61	49	67
Asistencia citas	37	70	43	64

VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. Extraído de referencia<sup>(23)</sup>.

## 4.3. Criterios y métodos para realizar la evaluación psicosocial

Cuando el medicamento es adecuado y aún así detectamos que los resultados del tratamiento difieren de lo esperado, lo primero que se suele pensar es en una falta de adherencia. Pero en ocasiones ésta puede ser adecuada, sin que haya mejoría en la respuesta terapéutica. ¿Qué es lo que sucede entonces? La clave en estas circunstancias suele estar en el estado funcional y la esfera psicosocial. No sólo están en sí mismos en el origen de la polimedición, el uso inadecuado de medicamentos y la falta de adherencia a los mismos, sino que, por sí mismos, influyen de forma determinante en la respuesta a los fármacos. Por este motivo, es imprescindible completar la evaluación de la persona incluyendo aspectos funcionales y psicosociales.

### 4.3.1. Situación funcional

En ocasiones la persona presenta limitaciones (sensoriales, cognitivas, de manipulación) que impiden o dificultan que desempeñe adecuadamente la tarea de manejar sus medicamentos. Conocer su situación funcional servirá para adaptar en lo posible el tratamiento al paciente. Algunas de las medidas que se pueden introducir, una vez hayamos evaluado la situación funcional del paciente, podrían ser modificar la forma de presentación del fármaco prescrito, apoyarnos en herramientas que faciliten su correcta administración (hoja de tratamiento o pastillero), etc. En ocasiones se hace necesario identificar e involucrar a otra persona de su entorno para que colabore con él, o le sustituya en el control del tratamiento.

### 4.3.2. Situación emocional

La instauración del tratamiento por parte de los facultativos presupone el deseo de la persona de sanar y prevenir riesgos que pudieran complicar su salud. Con frecuencia nos encontramos con personas con situaciones emocionales en las que, al menos, habría que cuestionarse la existencia de dicha premisa. A veces los intereses o preferencias de los profesionales no son coincidentes con los de las personas con las que trabajamos. Un ejemplo de ello es cuando nos dirigimos a personas en situación de duelo, cuya motivación para tomar el fármaco que le ayuda a evitar el aumento de la presión arterial sea, cuanto menos, dudosa.

En ocasiones es necesario llevar a cabo una intervención específica de apoyo en este sentido.

### 4.3.3. Situación socio-familiar

La existencia de red social de apoyo, así como la competencia de la misma, puede repercutir favorablemente en la consecución de los objetivos terapéuticos en dos sentidos: por un lado, va a tener un efecto positivo sobre la situación emocional de la persona, lo que conllevará posiblemente una actitud más receptiva al cumplimiento terapéutico; y por otro, va a compensar las limitaciones funcionales de la misma que pudieran poner en riesgo la adherencia y la respuesta terapéuticas. Otras circunstancias de su situación sociofamiliar también pueden incidir en los resultados del tratamiento, como son su entorno físico-vivienda, su situación económica, la organización familiar, la dinámica intrafamiliar, los valores y creencias, sus relaciones sociales y otros recursos de apoyo con los que cuenta.

En la tabla IV podemos encontrar algunas de las herramientas más comúnmente utilizadas para realizar la valoración sociofamiliar, psicológica y funcional de los pacientes ancianos polimedificados.

A través de la utilización de estas herramientas se pueden identificar necesidades concretas cuyo manejo complementa la intervención clínica. En todo abordaje

**Tabla IV. Ejemplos de métodos y sistemas para la valoración sociofamiliar, psicológica y funcional de los pacientes ancianos polimedicados.**

<b>Situación funcional</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actividades instrumentales de la Vida Diaria: Escala de Lawton y Brody<sup>(24)</sup>.</li> <li>• Autonomía para las Actividades de la Vida Diaria: Barthel<sup>(25,26)</sup>.</li> <li>• Mini-mental State Examination de Folstein (MMSE-30)<sup>(27)</sup>.</li> <li>• Mini examen cognoscitivo de Lobo (MEC-35)<sup>(28)</sup>.</li> </ul>
<b>Situación emocional</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escala de Depresión Geriátrica: Test de Yesavage<sup>(29)</sup>.</li> <li>• Escala de valoración de Hamilton para la ansiedad<sup>(30)</sup>.</li> <li>• Cuestionario Montgomery-Asberg Depresión Rating Scale<sup>(27)</sup>.</li> </ul>
<b>Situación sociofamiliar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percepción de la función familiar-Cuestionario Apgar familiar<sup>(31)</sup>.</li> <li>• Riesgo Social: Escala de Valoración Sociofamiliar de Gijón<sup>(32)</sup>.</li> <li>• Inventario de recursos sociales en ancianos<sup>(33)</sup>.</li> <li>• Cuestionario Zarit (valora la sobrecarga del cuidador principal, quien con frecuencia, sustituye al paciente en la responsabilidad del tratamiento)<sup>(34)</sup>.</li> </ul>

es imprescindible detectar los factores sociales y emocionales que interfieren en el tratamiento, así como establecer un plan de actuación social dirigido a eliminar, compensar, minimizar o paliar los factores psicosociales que comprometen la consecución de los objetivos del mismo. Aunque el plan de actuación social variará en cada caso en función de la situación que el usuario presente, con frecuencia son objetivos del mismo:

- Conocer los factores socio-familiares que influyen en la adherencia y la respuesta terapéutica.
- Contribuir al análisis y toma de conciencia de la situación- problema.
- Motivar para el cambio de actitud respecto a su situación.
- Promover la adquisición de habilidades para afrontar la situación.
- Potenciar los recursos personales.
- Apoyar los procesos de toma de decisión.
- Ofrecer apoyo emocional.
- Facilitar la accesibilidad a recursos socio-sanitarios.

## 5. ¿Qué caminos seguir para actuar con el paciente polimedicado?

Existen diversos procedimientos y estrategias que contribuyen a coordinar y conciliar la medicación que toman los pacientes. Entre ellas encontramos:

- La revisión de la medicación, entendiendo ésta como un examen estructurado y crítico de la medicación que toma un paciente, con el objeto de llegar a un acuerdo con él acerca de su tratamiento, optimizando el efecto de la medicación, minimizando el número de problemas asociados a ésta y reduciendo su

malgasto<sup>(35)</sup>. El informe *Room for Review* de 2002 distingue cuatro niveles de revisión:

- Nivel 0- *Ad hoc*: Revisión espontánea y no estructurada.
- Nivel 1- Revisión de las prescripciones: revisión técnica de la hoja de prescripción.
- Nivel 2- Revisión de los tratamientos: revisión de la medicación, incluidas las notas de los pacientes (el paciente puede estar o no presente).
- Nivel 3- Revisión clínica de la medicación: revisión personalizada de la medicación del paciente y su patología.
- Prescripción adecuada: Para mejorar la prescripción farmacéutica, podemos seguir una serie de consejos resumidos en la tabla V<sup>(36)</sup>.

**Tabla V. Consideraciones para optimizar la prescripción en el paciente polimedicado.**

1. Realizar una prescripción razonada (diagnóstico preciso y objetivo terapéutico claro).
2. Considerar tratamientos no farmacológicos.
3. Revisar periódicamente la medicación (incluyendo plantas medicinales, medicamentos sin receta y suplementos dietéticos).
4. Interrumpir terapias innecesarias.
5. Considerar como posible Evento Adverso a Medicamento cualquier nuevo síntoma (caídas, confusión, incontinencia urinaria, cambios de comportamiento, depresión...).
6. Sustituir por alternativas más seguras.
7. Usar dosis recomendadas en ancianos (fórmulas de aclaramiento renal).
8. Monitorizar fármacos problemáticos (p. ej: iones en tratamiento con diuréticos, IECA/ARAI).
9. Promover la adherencia al tratamiento.

Modificado de referencia<sup>36</sup>.

- La coordinación por parte del médico de familia: La intervención de múltiples prescriptores provoca en ocasiones la duplicación de tratamientos, motivo por el cual, el médico de familia debe ser el que coordine toda la medicación que toma el paciente.
- Hay estudios que demuestran la falta de información para el seguimiento de los pacientes y desacuerdos en la selección de fármacos entre los médicos de familia y los hospitalarios<sup>(37)</sup>. La mayoría de los autores recomiendan la elaboración conjunta entre los médicos de familia y hospitalarios de protocolos consensuados, guías de práctica clínica, formularios y actividades de formación continuada<sup>(38, 39)</sup>. También se recomienda la creación de comisiones formadas por profesionales de los dos niveles asistenciales para consensuar los tratamientos de las enfermedades más prevalentes.
- Interconsultas: las derivaciones del médico de familia deben recoger los diagnósticos previos, la razón de la derivación y los tratamientos del paciente,

así como el informe de atención especializada debe tener recogido el diagnóstico, el plan de seguimiento y el tratamiento propuesto.

- El contacto directo y las reuniones periódicas entre los profesionales de los equipos de atención primaria y los farmacéuticos comunitarios permitirían establecer la comunicación y aunar criterios de atención.
- Hojas de tratamiento: Un elemento importante en el proceso de coordinación y conciliación de la medicación lo constituyen las hojas de tratamiento que ayudan, en el domicilio, a evitar errores; en la oficina de farmacia, permiten prestar los servicios de seguimiento farmacoterapéutico con mayor seguridad; en consulta médica, permiten conocer la medicación que toma el paciente, para así adaptar mejor las posibles prescripciones que se indicasen; y en la consulta de enfermería se permite revisar fácilmente los cambios y ayudar a mejorar la adherencia al tratamiento.
- Promover que la prescripción figure en los informes clínicos generados en los dos niveles asistenciales como principio activo, para disminuir los posibles errores en la interpretación.
- Fomentar una mayor participación de los pacientes y los cuidadores, tanto en el diseño como en la prestación de los programas de revisión de la medicación, lo que permite una toma de decisiones compartida en relación con la medicación<sup>(40)</sup>.

La coordinación se plantea pues, inevitablemente, como multidisciplinaria, tratando de aunar los esfuerzos

de los profesionales sanitarios y sociosanitarios que deben estar implicados, tanto en la facilitación del seguimiento de los planes de tratamiento por parte de los usuarios, como en la prevención de los potenciales problemas derivados de dichos planes. Y todo ello dirigido especialmente a las personas que presentan mayores dificultades.

Las actividades de cada profesional implicado podrían quedar resumidas en el siguiente cuadro (Figura 1).

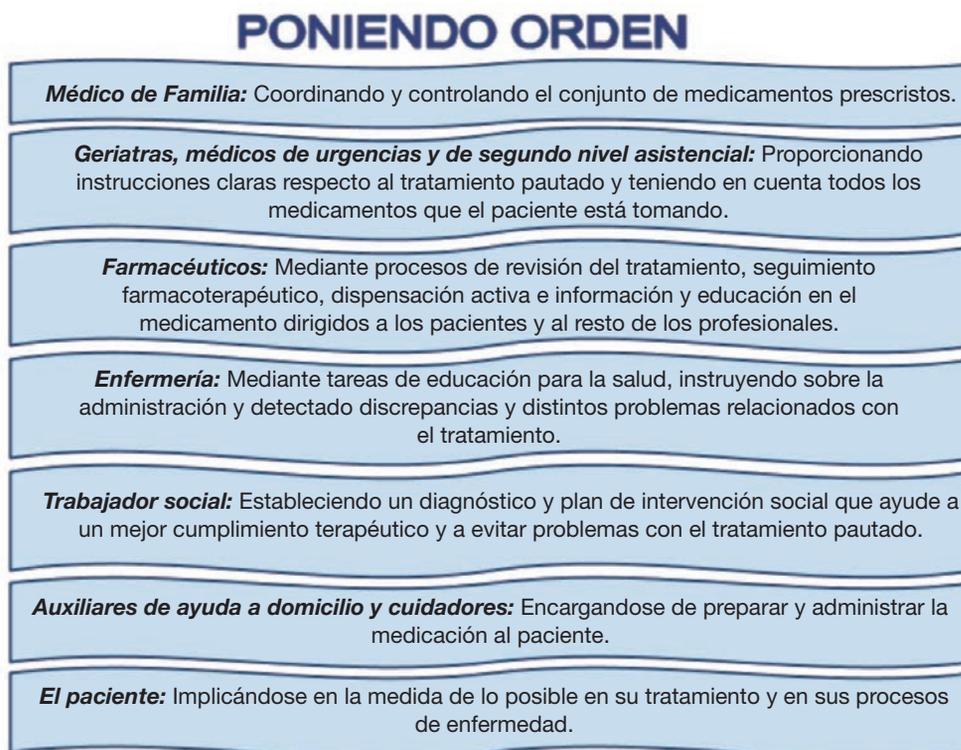
### 5.1. ¿Qué otros elementos pueden modificar la situación?

- La receta electrónica puede reducir los errores de prescripción y mejorar la asistencia al paciente<sup>(36)</sup>.
- La historia electrónica compartida entre profesionales de diferentes niveles permite minimizar los errores o los retrasos de comunicación entre los profesionales sanitarios<sup>(42)</sup>.
- Los sistemas personalizados de dispensación (SPD), que han resultado efectivos en la mejora de resultados clínicos de los pacientes<sup>(41)</sup>.

### 5.2. Herramientas para la despolimedicación:

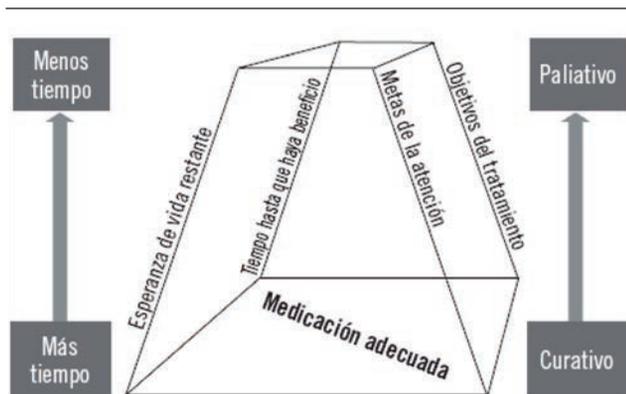
En muchos casos, las actuales guías de práctica clínica están basadas en evidencias extraídas de estudios realizados en población joven y con poca comorbilidad. Por ello, su aplicación en personas pluripatológicas polimedicadas de edad avanzada puede tener efectos no deseados<sup>(42)</sup>.

**Figura 1. Actividades y funciones de cada colectivo en el manejo del paciente polimedicado.**



La optimización o adecuación del tratamiento tiene que tener en cuenta necesariamente una serie de factores que hemos representado en la figura 2. Dichos factores serían los cuatro pilares de la pirámide truncada: 1) las metas de la atención prestada, 2) los objetivos del tratamiento pautado, 3) la esperanza y expectativa de vida del paciente y 4) el tiempo estimado del tratamiento pautado hasta que exista un beneficio clínico significativo. En la parte superior de la pirámide están representados los pacientes cuya esperanza de vida restante es más limitada. En ellos, los medicamentos deben obtener beneficio en el menor tiempo posible, las metas de atención son paliativas y el objetivo del tratamiento se centra en la gestión de los síntomas. Avanzando hacia la base de la pirámide, la esperanza de vida del paciente es más larga, existe también una mayor proporción de medicamentos adecuados, el tiempo de latencia hasta el beneficio clínico generalmente es más largo, los objetivos de la atención son más agresivos y las metas de tratamiento se dirigen más a las estrategias preventivas<sup>(43)</sup>.

**Figura 2. Esquema de toma de decisiones relacionadas con la medicación.**



Modificado de Holmes y cols<sup>43</sup>.

La toma de decisiones compartida entre los distintos profesionales sanitarios y los pacientes y sus familias acerca de las metas de la atención es un aspecto muy importante a la hora de decidir si parar, iniciar o continuar un tratamiento con un medicamento para un paciente concreto. Después de que se hayan establecido estas metas de la atención sanitaria, deben enfrentarse con los objetivos que puede lograr el tratamiento farmacológico, para asegurar el acuerdo.

### 5.2.1. Aprendamos a desprescribir

Con los niveles actuales de medicalización de nuestra sociedad, que favorecen la polimedización, debemos aprender estrategias encaminadas a la desprescripción.

El término medicalización denota la expansión del ámbito de actuación de la medicina más allá de lo justificado (medicalización de la vida cotidiana)<sup>(44)</sup>, donde el medicamento juega un papel desmesurado

en el acto médico. Toda queja o motivo de consulta debe desembocar en la prescripción de un remedio farmacológico. Este binomio, motivo de consulta-medicamento, ha llegado hoy en día a obtener un poder tal que, cuando no se cumple, provoca frustración tanto en el paciente como en el profesional sanitario. Lo común a estas situaciones es la utilización innecesaria de intervenciones médicas. Innecesarias por no haber demostrado eficacia, por tener efectividad escasa o dudosa o por no ser coste-efectivas o prioritarias.

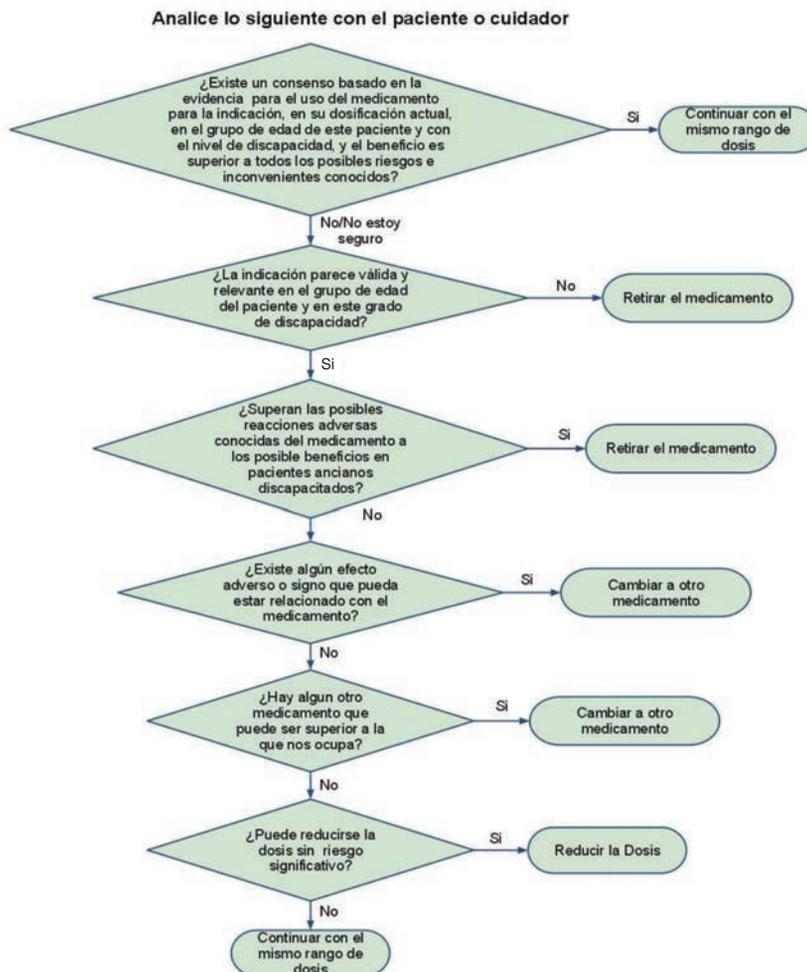
Podemos entender desprescripción<sup>(45)</sup> (*deprescribing* en inglés) como el proceso cuidadoso y estandarizado encaminado a suspender algunos de los medicamentos que se han ido acumulando en el tratamiento del paciente.

Una forma de resolver este problema en los pacientes polimedizados frágiles es aplicar algoritmos de toma de decisiones, cuyo objetivo es suspender los medicamentos que no sean estrictamente necesarios, y dejar sólo los que tengan demostrada eficacia y seguridad en este tipo de pacientes. Un grupo de trabajo israelí<sup>(42)</sup> aplicó a una cohorte de 70 pacientes ancianos ambulatorios, un algoritmo que había sido previamente validado. Siguiendo ese algoritmo, se recomendó suspender más de la mitad del total de los medicamentos consumidos, siendo mantenida en el 81% de los casos recomendados esa interrupción. La suspensión del tratamiento no se asoció con efectos adversos significativos, y en el estudio previo<sup>(46)</sup>, se observó incluso una mejoría en la morbimortalidad.

## 6. Puntos esenciales del tema

- Entendemos por **polimedización** en términos cualitativos el hecho de tomar más medicamentos de los clínicamente apropiados, mientras que los criterios cuantitativos establecen un límite en el número de fármacos empleados.
- **Paciente polimedizado frágil** es aquel que, cumpliendo los criterios cualitativos de polimedización, le faltan recursos físicos, psíquicos, sociales o del propio sistema sanitario para evitar los riesgos graves y moderados consecuencia de la polimedización.
- En la polimedización influyen factores biológicos, psicológicos, sociales y propios del sistema sanitario. Por lo tanto, el abordaje deberá tener en cuenta todos estos aspectos. La coordinación entre profesionales resulta imprescindible.
- La adecuación del tratamiento tiene que tener en cuenta una serie de factores como: 1) las metas de la atención prestada, 2) los objetivos del tratamiento pautado, 3) la esperanza y expectativa de vida del paciente y 4) el tiempo estimado del tratamiento pautado hasta que exista un beneficio clínico significativo.
- Debemos aprender estrategias de desprescripción. Podemos entender desprescripción como el proceso cuidadoso y estandarizado encaminado a suspender algunos de los medicamentos que se han ido acumulando en el tratamiento del paciente.

**Figura 3 . Algoritmo de Desprescripción\*.**



(\*) = Traducido y adaptado de ref. 46.

## Bibliografía

1. LeSage J. Polypharmacy in geriatric patients. *Nurs Clin North Am* 1991;26:273-290.
2. Programas de mejora en la atención a los pacientes crónicos y polimedicados durante el año 2009. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009;33:28.
3. Fialová D, Topinková E, Gambassi G et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005;293:1348-1358.
4. Rollason V, Vot N. Reduction of polypharmacy in the elderly. A systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging* 2003;20:817-832.
5. Villafaina Barroso A, Gavilán Moral E. Polimedicación e inadecuación farmacológica: ¿dos caras de una misma moneda? *Pharm Care Esp* 2011;13:23-29.
6. Hanlon JT, Schmadre KE, Koronkowski MJ, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:945-948.
7. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.
8. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality. *Drugs Aging* 2005;22:69-82.
9. Suelves JM, Martínez V, Medina A. Lesiones por caídas y factores asociados en personas mayores de Cataluña, España. *Rev Panam Salud Publica* 2010;27:37-42.
10. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging* 2009;26:1039-1048.
11. Shelton PS, Fritsch MA, Scout MA. Assessing medication appropriateness in the elderly. *Drugs Aging* 2000;16:437-450.
12. Spinewine A, Schmadre KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370:173-184.
13. Laroche ML, Charles JP, Bouthier F, Merle L. Inappropriate medications in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:94-97.
14. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: Results of a US consensus panel of experts. *Arch Inter Med* 2003;163:2716-2724.

15. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007;147:755-765.
16. Rask KJ, Wells KJ, Teitel GS, Hawley JN, Richards C, Gazmararian JA. Can an algorithm for appropriate prescribing predict adverse drug events? *Am J Manag Care* 2005;11:145-151.
17. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72-83.
18. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, et al. STOPP/START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatric Med* 2010;1:45-51.
19. Delgado Silveira E, Muñoz García M, et al. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009;44:273-279.
20. Hanlon JT, Schmadrecker KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045-1051.
21. Gavilán Moral E, Villafaina Barroso A (Coord). Medication Appropriateness Index, manual del usuario, versión española; 2010. Disponible en: [www.polimedicado.com](http://www.polimedicado.com)
22. Comité de Consenso GIAF-UGR, GIFA-USE, GIF-UGR. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007;48:5-17.
23. Orueta Sánchez R. Adherencia a las intervenciones sanitarias y persistencia terapéutica. En: Villafaina Barroso A, Gavilán Moral E (Edit). Polimedicación y Salud: Estrategias para la adecuación terapéutica. Fundesalud 2011. Disponible en: [www.polimedicado.com](http://www.polimedicado.com)
24. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-186.
25. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:61-65.
26. Baztán JJ, Pérez del Molino J, Alarcón T, y col. Índice de Barthel: instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1993;28:32-40.
27. Bermejo F, Morales JM, Valerga C, y col. Comparación entre dos versiones españolas abreviadas de evaluación del estado mental en el diagnóstico de demencia. Datos de un estudio en ancianos residentes en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 1999;122:330-333.
28. Lobo A, Ezquerro J, Gómez-Burgada F, Sala JM, Seva Díaz A. El minexamen cognoscitivo: un "test" sencillo, práctico para detectar alteraciones intelectuales en paciente médicos. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1979;7:189-201.
29. Martínez de la Iglesia J, Onís Vilches MC, Dueñas Herrero R, y col. Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el cribado de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Medifam* 2002;12: 620-630.
30. Lobo A, Camorro L, Luque A, y col. Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Med Clin (Barc)* 2002;118:493-499.
31. Bellón JA, Delgado A, Luna del Castillo JD, Lardelli P. Validez y fiabilidad del cuestionario de función familiar Apgar-familiar. *Aten Primaria* 1996;18:289-295.
32. Cabrera D, Menéndez A, Fernández-Sánchez A, y col. Evaluación de la fiabilidad y validez de una escala de valoración social en el anciano. *Aten Primaria* 1999;23:434-440.
33. Díaz Veiga. En: La valoración de las personas mayores: evaluar para conocer, conocer para intervenir. Leturia Arrazola, F.J, Yanguas Letuán J.J, Arriola Manchola E, Uriarte Méndez, A. Madrid. Cáritas Española. 2001;135-158.
34. Martín M, Salvadó I, Nadal, S, y col. Adaptación para nuestro medio de la Escala de Sobrecarga del Cuidador (Caregiver Burden Interview) de Zarit. *Rev Gerontol* 1996;6:338-346.
35. Task Force on Medicines Partnership Nacional Collaborative Medicines Management Services Programme. Room for Review. A guide to medication review: The agenda for patients, practitioners and managers 2002. Disponible en: <http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/npcplus/medicinespartner/roomforreview.htm>
36. Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SH. Prescribing for older people. *BMJ* 2008;336:606-609.
37. Fernández Liz E, Rodríguez Cumplido D, Diogéne Fadini E, por el grupo de Estudio de la Prescripción inducida a médicos de atención primaria procedente del hospital de referencia, Hospital Universitari Vall d'Hebron. *Aten Primaria* 2004;33:118-125.
38. Kvanne OJ, Olesen F, Samuelsson M. Improving the interface between primary and secondary care: a statement from the european working party on quality in family practice (EquiP). *Qual Health Care* 2001;10:33-39.
39. Kasje WN, Dening P, De° Graeff PA, Haaijer-ruskamp FM. Physicians' views on joint treatment guidelines for primary and secondary care. *Int J Qual Health Care* 2002;14:509-518.
40. Clyne W, Blenkinsopp A, Seal R. Guía para el diseño e implementación de un programa de revisión de medicación. *SEFAP. Series divulgativas*. 2008. Documento nº 13.
41. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and Low-Density Lipoprotein cholesterol: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2563-2571.
42. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: Addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010;170:1648-1654.
43. Holmes HD, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 2006;166:605-609.
44. García Miguel F, Merino Senovilla A, Sanz Cantalapiedra R. Procedimientos operativos y técnicos en la medicalización de la prevención. *Aten Primaria* 2009;41:702-706.
45. Woodward M. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J Pharm Pract Res* 2003;33:323-328.
46. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new, cost-effective, geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *IMAJ* 2007;9: 430-434.

# Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010

El **importe total** de la prestación farmacéutica a través de receta en 2010 fue de **13.894,88 millones de euros**, de los cuales 12.853,98 millones han correspondido a medicamentos (92,51% del importe total).

El consumo total (en importe) de medicamentos durante 2010 se ha incrementado respecto al año anterior en solo un 1,12%.

En la tabla I se enumeran los 40 subgrupos ATC con mayor consumo (en importe total sin descontar la aportación de beneficiarios activos) durante 2010 en el S.N.S. a través de receta, que representan el 69% del consumo total de medicamentos (sin incluir la de Uso hospitalario).

De cada subgrupo ATC se destacan: el importe en millones de euros, el número de envases consumidos, el precio medio del envase, el porcentaje respecto del importe total de medicamentos y el incremento de su consumo de 2010 respecto a 2009 en porcentaje (%), tanto en importe como en envases.

Siguiendo la línea del año anterior (2009), los subgrupos que tienen una mayor facturación en términos de importe son (en orden decreciente) el **C10AA** (Inhibidores de la HMG CoA reductasa) con 820,09 millones de euros, un 6,38% sobre el total, le sigue el subgrupo **A02BC** (Inhibidores de la bomba de protones), con un consumo de 626,09 millones de euros, un 4,87% del total, en tercer lugar el subgrupo **R03AK** (Adrenérgicos y otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias) con 585,79 millones de euros con un 4,48% del total, y el cuarto puesto lo ocupa el subgrupo **C09CA** (Antagonistas de angiotensina II, monofármacos) con una facturación de 502,61 millones de euros y 3,91% del total. Los diez primeros subgrupos representan el 36,60% del importe total facturado de medicamentos en 2010. También se puede observar que decrece significativamente el importe facturado en 2010 del subgrupo C10AA (Hipolipemiantes: Inhibidores de la HMG CoA reductasa), debido a que el CTD del subgrupo ha ido disminuyendo de forma importante, de 0,89 € en 2008 ha descendido a 0,66 en 2010, ya que principios activos de este subgrupo como la Atorvastatina se han incluido en el año 2010 en el Sistema de Precios de Referencia.

En relación al consumo (tabla I) de los mismos subgrupos ATC en 2010, los que han experimentado una mayor variación respecto al 2009 son:

- En IMPORTE:
  - *Aumentan:* A10BD (Biguanidas y sulfonamidas en combinación): 108,13%, C09DB (Antagonistas de la angiotensina II y bloqueantes canales del calcio): 92,62% y M01AH (Coxibs): 18,61%
  - *Disminuyen:* L01XE (Inhibidores de la proteinquinasa): -20,06%, C09AA (IECAs monofármacos): -12,93% y L02BG (Inhibidores enzimáticos): -11,25%.
- En ENVASES:
  - *Aumentan:* A10BD (Biguanidas y sulfonamidas en combinación): 99,81%, C09DB (Antagonistas de la angiotensina II y bloqueantes canales del calcio): 102,75% y M01AH (Coxibs): 19,30%
  - *Disminuyen:* L01XE (Inhibidores de la proteinquinasa): -20,68%, L02AE (Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas): -4,72% y M01AE (Derivados del ácido propiónico): -4,37%

En la tabla II se enumeran los 35 principios activos (comercializados como monofármacos) más consumidos en el año 2010 ordenados por importe total, con cargo al Sistema Nacional de Salud, que suponen el 41,19% del consumo total de medicamentos en importe.

En líneas generales en lo que se refiere a importe:

- La Atorvastatina ocupa la primera posición facturando 535,55 millones de €, un 4,21% sobre el importe total. Decrece su facturación un -15,41% respecto a 2009, descendiendo el CTD hasta 0,92 €.
- El Salmeterol y otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias ocupan la segunda posición con el 2,87% del importe total y el Clopidogrel la tercera representando el 1,95% del total facturado. Estos tres principios activos suponen prácticamente el 9% del importe total facturado.
- El antiépiléptico Pregabalina, incluido en la financiación en 2005, ha seguido en 2010 aumentando su facturación, teniendo un crecimiento sobre 2009 del 17,56%.

Y en lo que se refiere a envases:

- El Omeprazol es el principio activo de mayor consumo en envases (51,87 millones de envases), un 5,51% del total de envases facturados. Está considerado el fármaco de elección del grupo de los antiulcerosos, su DHD ha ido aumentando

- a 88,56 en 2010, mientras que su CTD ha ido disminuyendo hasta 0,11€.
- El Paracetamol ocupa la segunda posición con el 3,65% del total y el Ácido acetilsalicílico en su indicación de antiagregante plaquetario el tercer puesto con el 2,64% del importe.
  - Estos tres principios activos representan el 11,80% del total de envases facturados. Y los 10 primeros principios activos suponen el 25% del total de envases facturados de medicamentos. En la tabla II se puede observar que los principios activos que han experimentado mayor variación en el 2009 respecto al 2008 son:
    - En IMPORTE:
      - *Aumentan:* Levetiracetam (27,30%), Pregabalina (17,56%) e Ibandrónico ácido (16,48%).
      - *Disminuyen:* Atorvastatina (-15,41%), Omeprazol (-15,31%) e Ibuprofeno (-14,74%).
    - En ENVASES:
      - *Aumentan:* Levetiracetam (27,45%), Quetiapina (23,23%) y Pregabalina (18,33%)
      - *Disminuyen:* sólo descienden tres como el Ibuprofeno (-6,83%), Paracetamol (3,42%) y Valsartán (-0,02%).

**Tabla I. Subgrupos ATC de mayor consumo en 2.010 ordenados por importe a P.V.P.**

CLAVE SUBGRUPO ATC	NOMBRE SUBGRUPO	CONSUMO (mill. €.)	ENVASES (miles)	PRECIO MEDIO/ ENVASE	% DEL TOTAL	Δ% 2010/2009 (en importe)	Δ% 2010/2009 (en envases)
C10AA	Inhibidores de la HMG CoA reductasa	820,09	47.510,63	17,26	6,38	-10,41	9,65
A02BC	Inhibidores bomba de protones	626,09	68.871,43	9,09	4,87	-1,68	5,87
R03AK	Adrenérgicos y otros agentes contra padecimientos obstructivos vías respiratorias	585,79	8.418,39	68,40	4,48	2,86	2,92
C09CA	Antagonistas de la angiotensina II, monofármacos	502,61	19.705,22	25,51	3,91	-3,78	2,18
C09DA	Antagonistas de la angiotensina II y diuréticos	448,85	15.458,38	29,04	3,49	3,81	6,63
N03AX	Otros antiepilépticos	429,98	7.858,97	54,71	3,35	10,78	12,84
N06AX	Otros antidepresivos	350,68	10.678,36	32,84	2,73	6,51	11,83
B01AC	Inhibidores agregación plaquetaria, excluyendo heparina	341,86	31.770,79	10,76	2,66	-5,59	4,96
N06AB	Antidepresivos: ISRS	325,31	18.600,77	17,49	2,53	-5,12	5,15
N05AX	Otros antipsicóticos	283,78	2.770,09	102,44	2,21	7,22	7,69
N05AH	Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas	269,93	3.687,34	73,20	2,10	2,95	11,70
M05BA	Bifosfonatos	269,91	9.079,80	29,73	2,10	-5,64	1,67
N06DA	Antidemencia: Anticolinesterasas	228,93	1.831,16	125,02	1,78	7,76	5,00

Tabla I. Cont.							
CLAVE SUBGRUPO ATC	NOMBRE SUBGRUPO	CONSUMO (mill. €.)	ENVASES (miles)	PRECIO MEDIO/ ENVASE	% DEL TOTAL	Δ% 2010/2009 (en importe)	Δ% 2010/2009 (en envases)
R03BB	Otros agentes contra padecimientos obstructivos vías respiratorias, inhalatorios: Anticolinérgicos	214,87	5.840,32	36,79	1,67	6,54	4,49
A10AE	Insulinas y análogos de acción prolongada	211,05	2.732,72	77,23	1,64	11,69	11,63
B01AB	Grupo de la heparina	170,51	2.623,90	64,98	1,33	8,52	4,45
G04CA	Fármacos hipertrofia prostática benigna: Antagonistas de receptores α adrenérgicos	168,79	7.562,58	22,32	1,31	3,52	6,96
C08CA	Derivados de la dihidropiridina	163,19	13.859,89	11,77	1,27	-10,73	-0,54
A10BD	Biguanidas y sulfonamidas en combinación	162,95	2.636,80	61,80	1,27	<b>108,13</b>	<b>99,81</b>
C10AX	Otros agentes modificadores de lípidos	150,72	3.926,11	38,39	1,17	9,60	12,90
M01AE	AINes y antirreumáticos: Derivados del ácido propiónico	144,01	31.899,64	4,51	1,12	-9,42	<b>-4,37</b>
L02AE	Antineoplásicos: Análogos hormona liberadora gonadotropinas	129,84	387,87	334,75	1,01	0,06	<b>-4,72</b>
R03DC	Antagonistas del receptor de leucotrienos	119,26	2.753,60	43,31	0,93	7,10	7,09
N05BA	Ansiofíticos: Derivados de benzodiazepina	118,38	47.643,07	2,48	0,92	-0,61	1,62
G04BD	Antiespasmódicos urinarios	117,62	2.323,15	50,63	0,92	11,39	6,53
M01AH	Coxibs	112,06	3.228,54	34,71	0,87	<b>18,61</b>	<b>19,30</b>
N02AX	Otros opioides	110,36	12.225,51	9,03	0,86	8,96	15,56
L02BG	Inhibidores enzimáticos	107,64	864,50	124,51	0,84	<b>-11,25</b>	1,07

**Tabla I. Cont.**

CLAVE SUBGRUPO ATC	NOMBRE SUBGRUPO	CONSUMO (mill. €.)	ENVASES (miles)	PRECIO MEDIO/ ENVASE	% DEL TOTAL	Δ% 2010/2009 (en importe)	Δ% 2010/2009 (en envases)
N02AB	Analgésicos opioides: derivados de la fenilpiperidina	107,48	2.282,33	47,09	0,84	-7,84	5,87
M01AX	Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	103,81	7.286,59	14,25	0,81	6,25	3,85
A10AD	Combinación de insulinas y análogos de acción intermedia y rápida	102,90	2.199,16	46,79	0,80	1,34	0,85
N02BE	Otros analgésicos antipiréticos: Anilidas	102,09	36.264,55	2,74	0,79	-7,85	-4,07
N06DX	Otros fármacos antidemencia	101,55	2.392,87	42,44	0,79	12,61	3,97
H05AA	Hormonas paratiroideas y análogos	98,86	246,98	400,26	0,77	13,56	13,53
C09AA	IECA, monofármacos	97,55	20.961,26	4,65	0,76	<b>-12,93</b>	0,64
L04AD	Inhibidores de la calcineurina	97,51	974,64	100,05	0,76	3,78	-0,26
L01XE	Inhibidores de la proteinquinasa	96,74	39,32	2.460,07	0,75	<b>-20,06</b>	<b>-20,68</b>
C09DB	Antagonistas de la angiotensina II y bloqueantes de los canales del calcio	96,51	2.435,05	39,64	0,75	<b>92,62</b>	<b>102,75</b>
S01EE	Preparados contra glaucoma: análogos prostaglandinas	94,83	4.415,04	21,48	0,74	3,54	2,76
N06BX	Otros psicoestimulantes y nootrópicos	93,81	5.221,67	17,97	0,73	11,09	<b>4,75</b>
<b>TOTAL (%).....</b>				<b>69,00</b>	<b>IMPORTE (mill. €) .....</b>		<b>8.868,71</b>

**Tabla II. Principios activos de mayor consumo en 2010 ordenados por importe a P.V.P.**

PRINCIPIO ACTIVO	IMPORTE TOTAL (en millones de €)	ENVASES TOTALES (en miles de unidades)	PRECIO MEDIO/ ENVASE	Δ % 2010/2009 (en importe)	Δ % 2010/2009 (en envases)
Atorvastatina	535,55	16.388,28	32,68	<b>-15,41</b>	7,24
Salmeterol, asociado <sup>(a)</sup>	364,24	4.977,16	73,18	0,67	0,51
Clopidogrel	247,59	4.943,08	50,09	-10,79	2,68
Formoterol, asociado <sup>(a)</sup>	211,38	3.406,35	62,05	6,90	6,98
Tiotropio bromuro	198,96	3.770,99	52,76	7,05	7,05
Risperidona	189,51	2.092,20	90,58	0,72	3,42
Pregabalina	181,90	2.959,67	61,46	<b>17,56</b>	<b>18,33</b>
Escitalopram	175,61	5.606,65	31,32	8,88	15,31
Olanzapina	168,20	1.379,18	121,96	2,38	1,78
Omeprazol	165,62	51.874,63	3,19	<b>-15,31</b>	<b>4,83</b>
Valsartán y diuréticos	161,29	4.746,32	33,98	6,13	4,15
Insulina glargina	150,53	1.961,89	76,73	12,95	12,85
Valsartán	147,65	4.417,45	33,43	0,66	<b>-0,02</b>
Tamsulosina	144,53	6.033,85	23,95	4,18	8,85
Pantoprazol	138,36	7.020,19	19,71	3,89	15,25
Venlafaxina	137,27	3.446,48	39,83	-6,84	4,60
Esomeprazol	135,47	3.165,89	42,79	9,53	9,92
Risedrónico ácido	125,09	3.610,87	34,64	-10,70	0,17
Montelukast	117,84	2.722,78	43,28	7,32	7,30
Lansoprazol	113,45	4.901,54	23,15	-2,37	1,92
Enoxaparina	110,10	1.827,13	60,26	9,93	6,74
Duloxetina	108,53	2.473,01	43,89	9,64	10,30
Ezetimiba	107,36	2.088,40	51,41	4,08	4,08
Fentanilo	107,34	2.264,96	47,39	-7,86	5,86
Levetiracetam	100,09	1.054,20	94,94	<b>27,30</b>	<b>27,45</b>
Donepezilo	94,53	851,79	110,98	5,43	5,12
Paracetamol	94,00	34.312,94	2,74	-7,53	<b>-3,42</b>
Quetiapina	93,56	1.768,01	52,92	3,66	<b>23,23</b>
Memantina	92,32	454,05	203,32	13,83	15,13
Rivastigmina	89,29	540,02	165,34	12,07	6,01
Ibuprofeno	88,57	23.498,97	3,77	<b>-14,74</b>	<b>-6,83</b>
Candesartán	88,04	3.248,95	27,10	1,14	1,42
Citicolina	86,47	3.420,96	25,28	13,37	10,63
Irbesartán y diuréticos	83,40	2.804,64	29,74	-1,42	1,93
Ibandrónico ácido	82,28	2.373,99	34,66	<b>16,48</b>	16,48
<b>TOTAL CONSUMO (Mill. €)</b> .....	<b>5.235,93</b>		<b>TOTAL % (Mtos.)</b> .....	<b>41,19</b>	

(a)= Asociado a otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias.

# Nuevos principios activos

## ASENAPINA

SYCREST®	5 mg	60 comp sublingual	PVP: 156,32 €
	10 mg	60 comp sublingual	PVP: 156,32 €

Lundbeck España, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida. Cupón precinto diferenciado.

Código ATC: N05AH05.

Es un nuevo antipsicótico atípico que se encuentra indicado en el tratamiento de episodios maníacos, de moderados a graves, asociados con el trastorno bipolar en adultos. Pertenece al subgrupo terapéutico de la olanzapina.

Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, pero se sabe que está relacionado con su acción antagonista a nivel de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> y serotoninérgicos (5-HT<sub>2A</sub>). Dado que estos neurotransmisores intervienen en el trastorno bipolar, al bloquearlos se ayuda a normalizar la actividad del cerebro, reduciendo los síntomas de la enfermedad.

La dosis de inicio recomendada depende del tratamiento:

- en monoterapia es de 10 mg dos veces al día (una por la mañana y otra por la noche) pudiendo reducirse a 5 mg dos veces al día según valoración clínica.
- en combinación, se inicia con 5 mg dos veces al día y, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente individual, puede aumentarse a 10 mg dos veces al día.

No se requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal o hepática leve. Para asegurar una óptima absorción, debe evitarse comer y beber durante 10 minutos después de la administración.

Su eficacia en los episodios maníacos del trastorno bipolar ha sido evaluada en 4 estudios principales:

- 2 a corto plazo diseñados de forma similar, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y fármaco activo en monoterapia (olanzapina), su duración fue de 3 semanas y participaron 488 y 489 pacientes respectivamente.
- los otros 2 estudios fueron a más largo plazo: en uno se comparó asenapina con olanzapina (durante nueve semanas en pacientes procedentes de los 2 estudios anteriores a corto plazo); el otro fue un estudio «complementario» de 12 semanas en el que se administró además asenapina o placebo a 326 pacientes que ya

estaban en tratamiento con otro medicamento (litio o ácido valproico).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación de la puntuación de los pacientes en la «Escala de Young para la Valoración de la Manía» (Y-MRS) al cabo de tres semanas. La Y-MRS puntúa la gravedad de los síntomas de los episodios maníacos en una escala de 0 a 60.

Los resultados globales demostraron que la asenapina fue eficaz en el tratamiento de los episodios maníacos en los pacientes con trastorno bipolar:

- A corto plazo: en el primer estudio, las reducciones de la puntuación Y-MRS al cabo de tres semanas fueron de 11,5 y 14,6 puntos para asenapina y olanzapina, respectivamente, frente a los 7,8 puntos para el placebo. En el segundo estudio, las reducciones fueron de 10,8 y 12,6 puntos con asenapina y olanzapina, respectivamente, y de 5,5 con el placebo.
- A largo plazo: en el primer estudio se observó una reducción de la puntuación Y-MRS de 12,9 puntos en los pacientes tratados con asenapina, en comparación con 16,2 puntos en los tratados con olanzapina. En el segundo estudio, las reducciones de la puntuación Y-MRS fueron de 10,3 y 7,9 para asenapina y el placebo, respectivamente, al cabo de tres semanas y de 12,7 y 9,3 al cabo de 12 semanas.

Los efectos secundarios descritos en estos estudios como más frecuentes fueron somnolencia y ansiedad. Esporádicamente puede producir síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, hipotensión ortostática, síncope e hiperglucemia, por lo que hay que tener precaución si aparecen cualquiera de ellas. Comparado con olanzapina presenta menor incidencia de efectos metabólicos (aumento de peso) y de sedación, sin embargo ha presentado mayor incidencia de síntomas extrapiramidales.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y se recomienda no utilizar en menores de 12 años, embarazo y lactancia, por falta de experiencia de uso en estos grupos de pacientes. Debido a que se desconoce su efecto, no se recomienda su uso durante el embarazo o lactancia.

Dados los efectos principales de asenapina en el sistema nervioso central (SNC), se debe utilizar con precaución cuando se toma en combinación con otros medicamentos que actúan a nivel central. Se debe avisar a los pacientes que eviten el alcohol mientras estén tomando asenapina.

Puede interactuar con: fluvoxamina, levodopa y agonistas dopaminérgicos.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Asenapina	10/12h	5,21
Olanzapina	15-20/24h	3,22-4,22
Ziprasidona	60-80/12h	(3,52-5,61)- (5,01-7,27)*

(\*) = variabilidad de precio por haber marcas comerciales y medicamentos genéricos.

## CONCLUSIONES

La asenapina es un nuevo antipsicótico del grupo de la olanzapina que en los estudios realizados ha demostrado una eficacia y perfil de seguridad similar a la olanzapina, pero sin ninguna ventaja potencial sobre ella.

Por todo ello, se la puede considerar un fármaco más y una nueva alternativa en el tratamiento de los trastornos bipolares, aunque más cara.

## DENOSUMAB

PROLIA® 60 mg sol inyec PVP: 240,15 € Amgen, S.A.

Con receta médica. Aportación: 40%.

Código ATC: M05BX04.

Es un nuevo anticuerpo monoclonal completamente humanizado (IgG<sub>2</sub>) producido por técnicas de DNA recombinante. Se encuentra indicado en:

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas.
- Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.

Presenta un mecanismo de acción novedoso, diferente a los otros principios activos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, ya que se adhiere a un antígeno denominado RANKL, que activa los osteoclastos, y lo bloquea. Así se reduce la formación y actividad de los osteoclastos y, como consecuencia, se reduce la pérdida de masa ósea y se mantiene la fortaleza ósea, haciendo que las fracturas sean menos probables de producirse.

La dosis recomendada es de 60 mg administrados en una única inyección subcutánea cada 6 meses; los pacientes deben tomar suplementos adecuados de calcio y vitamina D. No se necesita ajuste de dosis en mayores de 65 años.

Su eficacia y seguridad ha sido estudiada principalmente en tres ensayos clínicos: dos de ellos, con duración de 3 años, se realizaron en mujeres posmenopáusicas afectadas de osteoporosis (7.808- en un estudio por causa de la menopausia y en el otro por tratamiento para el cáncer de mama con un alto riesgo de sufrir fracturas) y un tercero con duración de 2 años, en hombres que estaban recibiendo tratamiento contra el cáncer de próstata y presentaban un riesgo

incrementado de sufrir una fractura (1.468). Los criterios principales de eficacia fueron distintos en estos estudios:

- En el primero, fue la cantidad de mujeres que habían sufrido nuevas fracturas vertebrales durante tres años; también se examinó la cantidad de mujeres que sufrían otro tipo de fracturas, incluida la de cadera.
- En el segundo estudio, fue el cambio de densidad ósea (que mide el grado de solidez de los huesos) en la parte lumbar (inferior) de la espina dorsal al cabo de un año de tratamiento.
- En el tercero fue el cambio de la densidad ósea en la zona lumbar de la columna después de transcurridos dos años; en este estudio se midió también cuántos pacientes sufrían fracturas de columna a lo largo de tres años.

Los resultados de los estudios mostraron que denosumab fue más eficaz que el placebo para reducir las fracturas en mujeres posmenopáusicas que sufrían osteoporosis transcurridos tres años:

- En el primer estudio, el 2,3% de las mujeres que recibieron denosumab habían sufrido una nueva fractura de columna, frente al 7,2% de las mujeres que recibían placebo. Denosumab resultó también más eficaz que placebo para reducir la cantidad de mujeres que sufrían otro tipo de fracturas, incluida la de cadera: 1,2% placebo vs. 0,7% denosumab.
- En el segundo estudio las mujeres con cáncer de mama que tomaron denosumab también aumentaron la densidad ósea en la parte inferior de la columna después de un año de tratamiento.
- En el tercer estudio, denosumab fue más eficaz que el placebo para tratar la pérdida ósea, ya que transcurridos dos años los hombres tratados con denosumab experimentaron un incremento de la densidad ósea en la zona lumbar de la columna un 7% superior a los que recibieron placebo. Por otra parte, después de tres años se vio que el riesgo de nuevas fracturas de columna fue menor en pacientes a los que se administró denosumab.

Aunque hasta la fecha no se han realizado estudios comparativos con otros fármacos utilizados en la osteoporosis, frente a los bifosfonatos orales presenta la ventaja potencial de una administración más cómoda para el paciente ya que es sólo semestral y no en ayunas facilitando el cumplimiento del tratamiento a la vez que, por ser inyectable, se evitan los efectos secundarios gastrointestinales.

Los efectos secundarios más frecuentes (observados entre 1 y 10 pacientes de cada 100) fueron: infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior, ciática, cataratas (sobre todo en hombres), estreñimiento, erupción cutánea y dolor en los brazos o las piernas.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo y pacientes con

hipocalcemia. Se recomienda no utilizar en embarazo y lactancia, por falta de experiencia de uso.

Aunque no se han realizado estudios concretos sobre interacciones, por el momento no ha aparecido ninguna descrita.

COSTE TRATAMIENTO /6 MESES*	Dosis	Euros
Denosumab	60 mg/6 meses	240,15
Alendronato	70 mg/semana	88,26
Raloxifeno	60 mg/día	134,78

(\*) = para establecer comparación se ha calculado el coste tratamiento para seis meses.

## CONCLUSIONES

El denosumab es un nuevo principio activo que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis con un mecanismo de acción novedoso, perfil de seguridad y posología diferente al resto de los fármacos disponibles para esta enfermedad.

Aunque en la actualidad se dispone de muchas opciones terapéuticas autorizadas para la osteoporosis, el denosumab, por sus potenciales ventajas se le puede considerar una nueva y buena alternativa cuando los bifosfonatos no sean tolerados, aunque es más caro.

Además es el primer medicamento con indicación específica para hombres con cáncer de próstata.

# Informaciones sobre seguridad de medicamentos

## Notas Informativas de Farmacovigilancia<sup>1</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.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) > medicamentos de uso humano > notas informativas > seguridad.

### Pioglitazona: evaluación europea de su posible asociación con el cáncer de vejiga<sup>2</sup>.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos acaba de finalizar una revisión de todos los datos disponibles sobre la posible asociación entre el uso de pioglitazona y la aparición de cáncer de vejiga y su impacto sobre la relación beneficio-riesgo de este medicamento.

**Nota 2011/10.** La pioglitazona es un antidiabético para administración por vía oral en diabetes mellitus tipo 2, indicado en segunda línea de tratamiento, tanto en monoterapia como en doble o triple terapia junto a

otros antidiabéticos orales o insulina. Está autorizado en España como monofármaco (Actos®, Glustin®), asociado a metformina (Competact®, Glubrava®), y asociado a glimepirida (Tandemact®).

La posible asociación entre el uso de pioglitazona y la aparición de cáncer de vejiga ha sido objeto de atención desde el año 2000 en el que se autorizó el medicamento por parte del CHMP, Comité integrado por representantes de todas las Agencias reguladoras de Medicamentos europeas.

Esta revisión se ha realizado debido al incremento en el número de notificaciones espontáneas de cáncer de vejiga en pacientes sometidos a tratamiento con pioglitazona.

Entre los estudios de los que se dispone de resultados, se encuentra un estudio epidemiológico de 10 años de duración que se está realizando con la base de datos KPNC en Estados Unidos (*Kaiser Permanente Northern California study*) con el objetivo de intentar identificar la incidencia de neoplasias malignas en una cohorte de pacientes diabéticos sometidos a tratamiento con pioglitazona. Hasta la fecha, los resultados preliminares no han confirmado la existencia de una clara asociación entre el uso de pioglitazona y el desarrollo de cáncer de vejiga; no obstante, si parece que podría existir un potencial incremento de riesgo en los pacientes con exposiciones prolongadas y altas dosis acumuladas del medicamento.

Con un diseño similar, se ha realizado en Francia un estudio de cohortes retrospectivo para determinar la posible relación entre el uso de pioglitazona y la aparición de cáncer de vejiga. Los resultados sugieren que el uso de pioglitazona podría asociarse a un pequeño incremento del riesgo de padecer cáncer de vejiga. Estos resultados, dados a conocer el día 7 de junio, dieron

<sup>1</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.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>.

<sup>2</sup> La información previa sobre esta revisión queda recogida en la nota ref.: 2011/10, junio y el resultado de la misma en la nota ref.: 2011/13, julio.

lugar a que la Agencia Francesa de Medicamentos (AFSSAPS) tomara la decisión de suspender el uso de los medicamentos con pioglitazona en Francia<sup>(1)</sup>, y a que la Agencia alemana de medicamentos (BfArM) recomendara que no se inicien nuevos tratamientos con pioglitazona, en espera del resultado de la evaluación europea<sup>(2)</sup>.

Sin embargo, de acuerdo con la valoración realizada por el CHMP en su reunión de junio 2011, el estudio adolece de varias limitaciones metodológicas por lo que estos resultados deberán ser evaluados en contexto, considerando la totalidad de la información disponible, y el papel actual de la pioglitazona en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Por este motivo, se ha formado un grupo asesor europeo constituido por expertos en el campo de endocrinología y diabetes que ha revisado las distintas cuestiones relacionadas con pioglitazona: su papel en el tratamiento de la diabetes, la relevancia clínica de los datos disponibles sobre el riesgo de cáncer de vejiga asociado al uso del medicamento y las medidas de minimización de riesgos que podrían llegar a ponerse en práctica para intentar evitar o reducir este posible riesgo.

**Nota 2011/13.** Tras analizar todos los datos disponibles, las agencias reguladoras de medicamentos europeas concluyen que en determinados pacientes diabéticos el balance beneficio-riesgo del tratamiento con medicamentos que contienen pioglitazona se mantiene favorable, siempre que se tengan en cuenta una serie de contraindicaciones y advertencias encaminadas a minimizar el modesto incremento de riesgo de cáncer de vejiga observado en algunos estudios.

Tras finalizar la revisión sobre los medicamentos antidiabéticos que contienen pioglitazona en relación al riesgo de cáncer de vejiga, las Agencias de Medicamentos europeas concluyen que estos medicamentos siguen siendo una opción válida de tratamiento para determinados pacientes con diabetes tipo II a pesar del ligero incremento de riesgo de cáncer de vejiga observado en algunos estudios. Dicho incremento de riesgo puede minimizarse con una adecuada selección y seguimiento periódico de los pacientes.

Se han revisado todos los datos sobre la aparición de casos de cáncer de vejiga, incluyendo los resultados de los estudios preclínicos, clínicos, epidemiológicos y las notificaciones espontáneas, así como la opinión de un grupo asesor europeo constituido por expertos en el campo de diabetes y endocrinología.

Dos de los tres estudios epidemiológicos recientes (*estudio de cohortes de Kaiser Permanente Northern California*<sup>(4)</sup>, *estudio de cohortes de French CNAMTS*<sup>(5)</sup>, *estudio de casos y controles de GPRD*) sugieren un ligero incremento de riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona (riesgo relativo entre 1,12 y 1,33), en particular tras tratamientos prolongados

y con mayores dosis acumuladas. En un metanálisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados, 19 de los 12.506 pacientes tratados con pioglitazona tuvieron cáncer de vejiga (0,15%) comparados con los 7 de los 10.212 pacientes que no tomaban pioglitazona (0,07%); basándose en los resultados de este estudio, tampoco puede excluirse un posible riesgo con el tratamiento a corto plazo.

Teniendo en cuenta esta información, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- *No prescribir medicamentos que contienen pioglitazona a pacientes que hayan padecido o padezcan en la actualidad cáncer de vejiga ni a pacientes con hematuria macroscópica no filiada.*
- *Evaluar los factores de riesgo que presente el paciente para desarrollar cáncer de vejiga antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona. Esto es especialmente relevante en la población anciana, dado que el riesgo de cáncer de vejiga aumenta con la edad. Por ello, se debe valorar con cautela el balance beneficio-riesgo en ancianos antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona y durante el curso del mismo.*
- *Los facultativos deben revisar el tratamiento con pioglitazona después de tres a seis meses de comenzar el tratamiento para asegurar que sólo continúen con el tratamiento los pacientes que están teniendo un beneficio clínico suficiente, continuando posteriormente esta evaluación de forma periódica.*

Se va a iniciar un estudio epidemiológico pan-europeo con la finalidad de caracterizar más claramente este riesgo, y en particular el periodo en el que éste pudiera ser mayor así como otros factores que puedan intervenir en el mismo.

## Referencias

1. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI ([http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf))
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 05/11 Das BfArM rät derzeit vom Gebrauch pioglitazonhaltiger Arzneimittel ab. Erstellt: 10.06.2011 <http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2011/pm05-2011.html>
3. EMA Press release 23/06/2011: European Medicines Agency updates on ongoing benefit-risk review of pioglitazone-containing medicines [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/06/news\\_detail\\_001284.jsp&url=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/06/news_detail_001284.jsp&url=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
4. Lewis JD, Ferrara A, PengHedderon M, Bilker WB, Quesenberry J et al. Diabetes Care 2011;34:916-22
5. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI ([http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf))

## Metotrexato por vía oral: reacciones adversas graves derivadas de la confusión en la dosis administrada (ref.: 2011/11, julio)

El Sistema Español de Farmacovigilancia sigue recibiendo casos graves de sobredosis con metotrexato por vía oral, derivados de su administración diaria en lugar de semanal.

La AEMPS alerta a los profesionales sanitarios de esta situación recordando que, tal como indica la ficha técnica, las dosis de metotrexato oral en el tratamiento de la artritis reumatoide, psoriasis y síndrome de Reiter son semanales. Los profesionales sanitarios deben de prestar atención en suministrar al paciente la información necesaria para asegurar que se prescribe, dispensa y administra la dosis correcta.

Metotrexato para vía oral se encuentra comercializado en España bajo el nombre comercial de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg 50 comprimidos.

El metotrexato es un antimetabolito indicado en enfermedades neoplásicas y en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, psoriasis y síndrome de Reiter. La pauta de administración de metotrexato por vía oral para estas indicaciones es semanal (consultar posología en ficha técnica).

En julio de 2004 la AEMPS publicó la nota informativa “Posible confusión en la dosis de metotrexato administrado por vía oral. Ref: 2004/04” y procedió a la actualización de ficha técnica y prospecto.

A pesar de ello, desde entonces se han seguido notificando al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano casos de reacciones adversas en las que se ha administrado metotrexato oral diariamente, en vez de semanalmente.

Los nueve casos registrados desde 2004 son todos ellos graves y presentaron signos de toxicidad hematológica tales como leucopenia, trombocitopenia, anemia y aplasia de la médula ósea, fiebre e infecciones, gingivitis y mucositis.

Ante esta situación, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que apliquen las siguientes medidas:

- Para pacientes ambulatorios :
  - Informar verbalmente y por escrito de la dosis prescrita de metotrexato, insistiendo en que la administración es semanal (excepto en los casos de neoplasia trofoblástica gestacional).
  - Prescribir la dosis semanal por vía oral de metotrexato en una sola toma, especificándole al paciente el día concreto de la semana que debe tomar el medicamento.
  - Asegurarse de que el paciente entiende la información suministrada.
  - Informar a los pacientes sobre los peligros de una potencial sobredosificación y advertirles que deben acudir al médico ante cualquier signo o síntoma de depresión de la médula ósea (hemorragia o hematoma, púrpura, fiebre, infección, dolor de garganta inexplicable).
- A nivel hospitalario : incluir en la prescripción de metotrexato la indicación terapéutica, con el fin de que, en la validación farmacéutica, puedan ser detectados posibles errores en la frecuencia de administración.
- A nivel de dispensación y administración :
  - Incidir sobre la importancia de seguir la posología prescrita por el médico y los problemas graves de una sobredosificación.
  - Insistir en las pautas semanales prescritas.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Posible confusión en la dosis de Metotrexato administrado por vía oral. Nota informativa 2004/07, de 27 de julio de 2004. Disponible en la URL:  
<http://www.aemps.gob.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/metotrexato-04-04.pdf>
2. Ficha técnica de Metotrexato Wyeth 2,5 mg 50 comprimidos:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=40698&formato=pdf&formulario=FICHAS>.

## Fe de erratas

En la página 96 del número anterior (vol.35 nº3) se encuentran mal especificadas las marcas comerciales del principio activo “*Bilastina*”. Las correctas son:

• <b>BILAXTEN®</b>	20 mg	20 comp	PVP: 12,80 €	Faes Farma, S.A.
• <b>IBIS®</b>	20 mg	20 comp	PVP: 12,80 €	Menarini, S.A.
• <b>OBALIX®</b>	20 mg	20 comp	PVP: 12,80 €	Menarini, S.A.

# Noticias y temas de interés

## Indicadores de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud a través de receta. Año 2010

Los indicadores cuantitativos de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud se elaboran con los datos procedentes de las facturaciones mensuales de las recetas dispensadas en las oficinas de farmacia que presentan los Colegios Oficiales de Farmacéuticos a

los Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas y al INGESA (para Ceuta y Melilla).

En estas facturaciones no van incluidos los medicamentos de Uso hospitalario, por no ser dispensados en oficinas de farmacia.

• Importe total (PVP) .....	13.894,88 mill de €
– Importe de Activos .....	3.641,28 mill de € (26,21%)
– Importe de Pensionistas <sup>1</sup> .....	10.253,60 mill de € (73,79%)
• Aportación beneficiario .....	790,90 mill de €
• %Aportación/Importe PVP .....	5,69 %
• % Aportación/Gasto final .....	6,48 %
• Gasto final <sup>2</sup> .....	12.207,68 mill de €

### Δ Gasto final 2010/2009 ..... -2,38 %

• Importe según contingente:	
– Medicamentos .....	12.853,98 mill de € (92,51 %)
– Productos Sanitarios (efectos y accesorios) .....	512,68 mill de € (3,69 %)
– Fórmulas y Varios <sup>3</sup> .....	528,23 mill de € (3,80 %)
• Recetas: 957,69 millones	
– Recetas activos.....	276,53 mill de € (28,87 %)
– Recetas pensionistas .....	681,16 mill de € (71,13 %)

### Δ Recetas 2010/2009 ..... 2,54 %

• Precio medio(PM)/receta: 14,51 €	
– Activos .....	13,17 €
– Pensionistas .....	15,05 €

### Δ PM recetas 2010/2009 ..... - 2,16 %

• Gasto medio (GM)/receta: 12,75 €	
------------------------------------	--

### Δ GM recetas 2010/2009 ..... - 4,80 %

<sup>1</sup> Cuando se especifica "Pensionistas" se incluyen: los pensionistas y colectivos asimilados, afectados de síndrome tóxico y personas con discapacidad en los supuestos contemplados en su normativa específica, así como los tratamientos derivados de accidentes de trabajo y enfermedad profesional.

<sup>2</sup> Gasto final: Importe a PVP facturado menos las aportaciones de los usuarios y de las oficinas de farmacia por aplicación del Real Decreto 823/2008 y deducciones del RDL 8/2010.

<sup>3</sup> El apartado de "Fórmulas y Varios", incluye fórmulas magistrales, vacunas antialérgicas y bacterianas, preparados oficinales y medicamentos y productos que requieren visado.

Fuente: Partes estadísticos de facturación.



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD

## Próximo número

- Manejo del dolor en el anciano.
- Anticonceptivos: actualización/revisión.
- Nuevos principios activos: revisión 2011.
- Informaciones sobre seguridad de medicamentos.
- Noticias y temas de interés.

### Consejo de Redacción

**Presidente:** A. Jiménez Palacios.

**Vocales:** MA. Abad Hernández, MA. Alonso García, C. Avendaño Solá, V. Baos Vicente, F. Cañas de Paz, N. Fernández de Cano Martín, J. Jiménez San Emeterio, R. Orueta Sánchez, E. Pérez Trallero, MD. Vaquero García, 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/>