

INDICE

- SEGUIMIENTO Y RETIRADA DE FÁRMACOS ANTIDEMENCIA
- LOS PAGOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA A MÉDICOS Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y EL OCASO DE LOS PICHIGÜILIS
- INSTRUCCIÓN DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE OSAKIDETZA SOBRE ADMINISTRACIÓN Y UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS
- DESABASTECIMIENTO DE COLME®
- LA IMPORTANCIA DEL MÚSCULO DONDE SE ADMINISTRE LA PALIPERIDONA DE ACCIÓN PROLONGADA
- OXIDO NITROSO Y LA PRIMERA PSICODELIA
- AZUL DE METILENO



SEGUIMIENTO Y RETIRADA DE FÁRMACOS ANTIDEMENCIA

Seguimiento y retirada de fármacos antidecencia

Junio 2016



La dirección de asistencia sanitaria ha remitido estos días un documento que ha sido impulsado desde la dirección de farmacia del departamento y Osakidetza, relativo al uso de los medicamentos que se emplean en el tratamiento de los síntomas cognitivos de la demencia.

El documento, titulado “seguimiento y retirada de fármacos antidecencia”, ha sido elaborado por un equipo multidisciplinar que incluye a neurólogos, psiquiatra, médico de familia y farmacéuticos, y establece recomendaciones prácticas para la prescripción, seguimiento y retirada de IACEs (Donepezilo, Galantamina, Rivastigmina) y Memantina. Especialmente relevantes son las recomendaciones de deprescripción, cuándo y cómo retirar el tratamiento farmacológico.



Euzko Legebiltzarra
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2016

Cuando retirar el tratamiento farmacológico

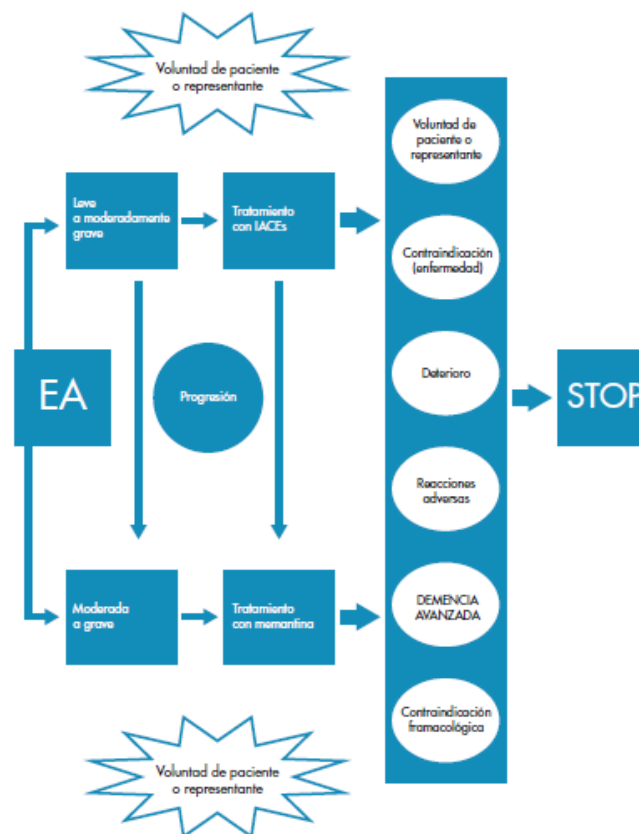
La suspensión del tratamiento se debe realizar cuando se produzca cualquiera de las siguientes situaciones:

- deterioro clínico y /o funcional de la suficiente entidad que a juicio del clínico, no justifique su continuidad, a pesar del tratamiento.
- reacciones adversas que justifiquen su retirada.
- aparición de otra patología que contraindique la medicación.
- necesidad de introducir un fármaco contraindicado.
- demencia avanzada.
- decisión del paciente y/o cuidador informados.
- cualquier otro criterio que lo justifique.

Como retirar el tratamiento farmacológico

Cuando se decida retirar el tratamiento, incluso en la fase avanzada, la supresión deberá ser cuidadosa e individualizada.

Se ha descrito síndrome de discontinuación con donepezilo en los 6-8 primeros días de la retirada pudiendo aparecer: agitación severa, dificultad para concentración y conciliación del sueño y cambios de humor rápidos o llanto fácil, entre otros, por lo que es aconsejable la reducción paulatina de las dosis.



LOS PAGOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA A MÉDICOS Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y EL OCASO DE LOS PICHIGÜILIS

La noticia la publicaba Redacción Médica, con el título concreto de: *La industria farmacéutica española desnuda sus pagos a médicos y sociedades*. El caso es que tras los cambios en el Código de Autorregulación, las compañías asociadas a Farmaindustria se han visto obligadas a publicar los datos correspondientes a 2015 antes del pasado 1 de julio. Hasta el momento no es obligatorio aportar los datos de pagos a profesionales de manera individualizada, pero sí lo será a partir de 2018. En la noticia podéis ver el baile de millones dedicados por las compañías a “actividades de formación o prestación de servicios” y “labores relacionadas con el I+D”. El monto total de los pagos de la industria a profesionales y organizaciones en 2015 fue de 496 millones de euros, de los que 190 millones fueron para “colaboración en I+D” y 119 para “ayudas para que los profesionales puedan acudir a citas científicas”. 88 millones se han ido en pagar “prestaciones de servicios” y 66 millones han ido a las arcas de sociedades científicas para la organización de citas científicas.

Un servidor, cuando lee estas cosas, piensa que el mundo va cambiando para bien, y que detrás de “actividades de formación” no están ya comilonas pantagruélicas tras diez minutos de charla de algún colega ensalzando las virtudes de un fármaco concreto, que “colaboraciones al I+D” no es ya un eufemismo para esos “estudios científicos” en los que se rellenaban 4 escalas y se “incluían” pacientes por el sencillo procedimiento de recetarles el fármaco en cuestión. Ni que las ayudas a “citas científicas” son ya en realidad verdaderas



agencias de viajes que llenaban los congresos de la APA de psiquiatras españoles que en muchos casos no sabían una palabra de inglés. Y es que qué tiempos aquellos en los que los representantes de turno te venían a ofrecer Nueva York, Amberes, Florencia o Pekín y lo más complicado era decidir el destino. O cuando era al revés, querías asistir al congreso internacional de fobias y manías, casualmente en Washington, y solo había que “decirle a un laboratorio”. Obviamente inscripción, viaje, hoteles...Y de paso igual llevo un poster. Y estas cosas las recuerdo con una mezcla de nostalgia, de vergüenza (propia y ajena), y también con un poco de eso de “que me quiten lo bailao”. El caso es que eran otros tiempos, cuando la opulencia de estas reuniones llevó a la revista *British Medical Journal* (número del 31 de mayo de 2003) a

publicar una durísima portada caricaturizando a médicos como cerdos comiendo y jugando al

golf con los “reptiles de la industria”. Uno de los artículos de ese número, que pretendía servir de guía a la difícil relación de los médicos con las farmacéuticas, se titulaba “Cómo bailar con puercoespines”

Pero como todo en la vida, esta no es la única perspectiva, o al menos no es toda la realidad. La realidad es que la colaboración con la industria farmacéutica ha permitido muchas actividades de formación, organización de congresos y reuniones científicas, publicaciones, acceso a servicios (por ejemplo, literatura científica en los tiempos en los que el acceso era mucho más complicado y costoso que en la actualidad), y que en muchas ocasiones esta financiación no estaba ligada a ningún tipo de contrapartida. Ni tampoco creo que los “repres” (los “fenicios”, como cariñosamente les llamábamos en Zamudio) mantuvieran siempre una relación calculadamente aduladora, una especie de manipulación estudiada sólo pensando en conseguir prescripciones apelando a nuestra elevadísima categoría científica. En realidad, muchos de esos “repres” de los laboratorios (antes de que lo llamáramos “la industria”) nos han acompañado muchos años y en muchos casos hemos llegado a forjar verdaderas amistades y una relación de aprecio personal.

Y también nos ayudaría a describir más justamente esa realidad hablar del papel de la propia administración y sus, a nuestro juicio, poco congruentes actuaciones en los que se refiere a la aprobación de fármacos, precios, comercialización, etc. Pero de eso, quizás, hablaremos en algún próximo boletín.

Rotuladores fluorescentes, un clásico que realzaba mucho los bolsillos de las batas...



Bueno, pues es evidente que todos, industria y médicos, hemos mejorado mucho en estos años, aunque en algunos casos nuestra actividad turística y gastronómica se haya resentido. Sin embargo sí creo que esta situación ha tenido un grave efecto colateral, como puede verse en la falta de un apartado para el gasto en Pichigüilis; y es que la mayor víctima de este ataque de transparencia y sobriedad que nos ha dado han sido los Pichuguilis, prácticamente extintos, algo

impensable hace años dada su increíble variedad, colorido y éxito entre los facultativos. Para los pocos que no sepan, quizás por su juventud y no haber podido disfrutar de esa edad dorada, lo que es exactamente un Pichigüili, ahí queda el artículo de referencia al respecto publicado en el TxoriHerri Medical Journal allá por el año 1997.

INSTRUCCIÓN DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE OSAKIDETZA SOBRE SOBRE ADMINISTRACIÓN Y UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Recientemente (finales de junio), la Dirección General de Osakidetza ha remitido una

NORK- DE: DIRECTOR GENERAL DE OSAKIDETZA

NORIA: TODAS LAS ORGANIZACIONES DE SERVICIOS, TODAS LAS GERENCIAS, DIRECCIONES ASISTENCIALES Y DIRECCIONES ECONÓMICO FINANCIERAS O DE GESTIÓN.

Asunto: Incremento de la seguridad del paciente. Administración o utilización de vacunas no incluidas en el calendario vacunal vigentes o de otros medicamentos o productos sanitarios no incluidos dentro de Catálogo de Prestaciones del Sistema Nacional de Salud por personal sanitario del Ente Público.

Prohibición general de administración de medicamentos y/o utilización de productos sanitarios que sean "muestras gratuitas" a pacientes en Osakidetza.

instrucción referida al "incremento en la seguridad del paciente" y que quizás, sólo quizás, puede resultar algo confusa en algunos aspectos. En todo caso parece importante hacerla caso no solo por la seguridad de los pacientes, sino porque alude a prácticas que no son inusuales y que ahora no sólo quedan proscritas, sino que se advierte sobre sanciones en caso de incumplimiento.

- El tema afecta fundamentalmente a la prescripción de medicamentos y productos sanitarios que tienen autorizada su comercialización pero no están incluidos en el catálogo de

prestaciones de SNS. Un ejemplo (y que parece una de las razones fundamental de la instrucción), son las vacunas no incluidas en el calendario vacunal y no financiadas, pero cuya administración (inyectada), requiere de la participación de personal sanitario (la enfermera de pediatría, en general). La instrucción prohíbe de manera taxativa la administración de dichos medicamentos, so pena de "corrección disciplinaria" (sic). Es decir, lo que prohíbe es administrarla, no prescribirla, lo que alude a medicamentos que en general precisen ser inyectados.

- Para que pueda administrarse debe contar por un lado con una prescripción de personal competente de Osakidetza (por ejemplo, el médico de primaria, el pediatra, etc.), lo que excluye prescripciones realizadas desde la privada. El paciente lo compra en la farmacia con dicha prescripción y firma un documento en el que acredita su adecuada conservación y custodia y ser conocedor de las limitaciones en eficacia y problemas de seguridad del medicamento en cuestión, anexo que se incorpora en la HC.
- Que se prohíbe el uso de muestras gratuitas. Pero se permite siempre y cuando, como en el caso previo, la indicación proceda de profesionales de Osakidetza, y el paciente (la persona paciente, como dice la instrucción) firme el correspondiente documento en el que admite saber que Osakidetza prohíbe el uso de muestras gratuitas pero que a sabiendas de todo esto admite que se le administren.

Hasta aquí llego yo. Entiendo que esto, como digo, parece afectar principalmente a vacunas fuera del calendario vacunal, para cuya indicación los padres reciben a menudo información

contradictoria por parte de los propios profesionales. Esto hace muy frecuente que lo compren por su cuenta y vayan al centro de salud para que la enfermera lo administre. A partir de ahora solo podrán hacerlo si se lo receta el pediatra y firman el consentimiento, entiendo. En medicaciones que no requieren administración profesional (por ejemplo, pastillas), entiendo que esto sería irrelevante, ya que vas, lo compras y te lo tomas sin que intervenga para nada el sistema sanitario (público al menos). Esto podría, en nuestro caso, afectar a la medicación *depot*, si alguna de ellas saliera o no se incluyera en el catálogo de prestaciones y/o si dispusiéramos de muestras gratuitas.

DESABASTECIMIENTO DE COLME®

Lo avisa la AEMPS, el Colme® tendrá problemas de suministro hasta mediados de octubre. Como en otras ocasiones cada vez que una vieja gloria renquea nos tememos complicaciones mayores a medio plazo y posible defunción...

LISTADO DE MEDICAMENTOS CON PROBLEMAS DE SUMINISTRO A FECHA 01/08/2016					
Medicamento <input type="text" value="colme"/>					Buscar
Se encontro una fila.					
Puede cambiar el orden en el que figuran los datos utilizando las flechas que existen en las cabeceras de cada columna					
Código Nacional	Nombre del formato del medicamento	Titular de autorización de comercialización	Fecha prevista de inicio	Fecha prevista de finalización	Observaciones
656749	COLME, 4 ampollas bebibles de 15 ml	FAES FARMA, S.A.	12/07/2016	14/10/2016	El médico prescriptor deberá determinar la posibilidad de utilizar otros tratamientos comercializados.

LA IMPORTANCIA DEL MÚSCULO DONDE SE ADMINISTRE LA PALIPERIDONA DE ACCIÓN PROLONGADA

Procyshyn y colaboradores, en el *Journal of Psychiatry and the Neurosciences*, informan de que si cambia el lugar de administración de glúteo a deltoides puede suceder que por absorberse más rápidamente desde este último músculo su acción inmediata sea más intensa (por lo tanto, con posibilidad de más secundarismos inmediatos) y la duración más corta (con posibilidad de reaparición de síntomas antes de las cuatro semanas). Los autores plantean que hay que estar atentos, ya que el ritmo de absorción desde deltoides es variable y depende de cada paciente, y proponen considerar que se reduzca el plazo de administración si se usa de forma continuada la administración en deltoides.

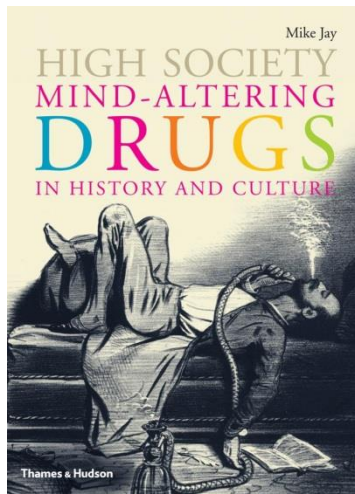


Sitio Correcto para Aplicar la Inyección en la Nalga



Sitio Correcto para Aplicar la Inyección en el Músculo Deltoides

OXIDO NITROSO Y LA PRIMERA PSICODELIA



Un curioso artículo, más bien una entrevista realizada a Mike Jay, un historiador científico, del que por cierto no había oído hablar jamás, con especial interés en la historia del uso de drogas, como puede verse en sus libros publicados. En esta ocasión la entrevista alude al uso como droga del óxido nitroso, y su influencia como precursor de la literatura psicodélica en tiempos en los que el descubrimiento del LSD quedaba aún muy lejos, o el interés occidental por esos hongos mejicanos tan simpáticos aún no se había despertado. Estamos hablando del siglo XIX, un tiempo en el incluso el propio concepto de droga ilegal apenas existía. El opio y sus derivados eran utilizados de forma extensa como medicación, aunque personajes como Thomas de Quincey ya narraba sus experiencias más o menos

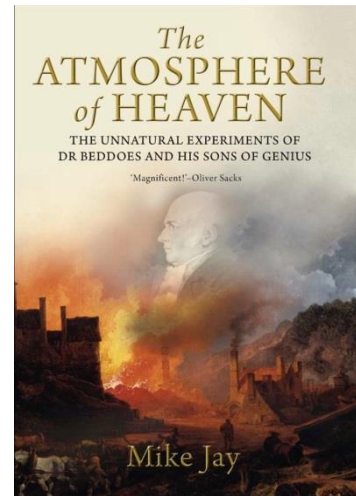
recreativas en *Confessions of an English Opium-Eater* (1921).

Allá por 1799, Humphrey Davy era a la sazón ayudante de Thomas Beddoes, médico y escritor científico. Beddoes fue más o menos el inventor de la llamada *pneumatic medicine*, algo así como *medicina neumática*, basada en la administración de diversos gases para tratar enfermedades como la tuberculosis. Por cierto, su hijo, Thomas Lovell Beddoes fue un poeta y dramaturga inglés de alguna entidad, que murió por suicidio en su cuarentena. Jay tiene un libro dedicado a la figura de Beddoes, que debió ser un personaje, y que tiene muy buena pinta.

Volviendo a Davy, en 1799 sintetizó el óxido nitroso; lo inhaló y experimentó sus curiosos efectos. Y esto dio lugar a una serie de extraordinarias preguntas:

- ¿Cómo era posible que un gas sintetizado en un laboratorio tuviera ese efecto en la mente humana?
- ¿Cómo era posible que te hiciera sentir feliz y eufórico sin ninguna razón objetiva?
- ¿Por qué te hacía reír?
- ¡Por qué daba lugar a esa sensación de revelación cósmica?
- ¿Cuál es la conexión entre la mente y el cuerpo?
- ¿De dónde vienen las ideas?

Como dice Jay, el siglo XIX fue el siglo del descubrimiento de la mente, y para la gente interesada en el tema, el óxido nitroso era la droga de referencia a investigar.



A mediados de siglo el óxido nitroso empezó ya a ser utilizado de manera generalizada para anestesia, pero dados sus peculiares efectos, Davy y Beddoes alentaron a otras personas (poetas, artistas, figuras literarias), a probar sus efectos. Davy era amigo de poetas románticos de la época, como Samuel Taylor Coleridge o Robert Southey; el relato de sus experiencias con el gas podría considerarse el inicio de la literatura psicodélica. Los escritos alcanzaron cierta popularidad, y con ellos el uso más o menos recreativo del gas en veladas, lecturas científicas o espectáculos de magia e hipnosis, popularizándose el nombre de “gas de la risa”. Los dentistas lo descubrieron y esto favoreció el paso del óxido nitroso desde el mundo de los experimentos filosóficos primero, el del espectáculo de feria después, al más prosaico de los usos médicos.

AZUL DE METILENO

Los colorantes son los bisabuelos de los psicofármacos. A partir de las ideas de Ehrlich de que existían balas mágicas para cada enfermedad, combinadas con la capacidad de los colorantes



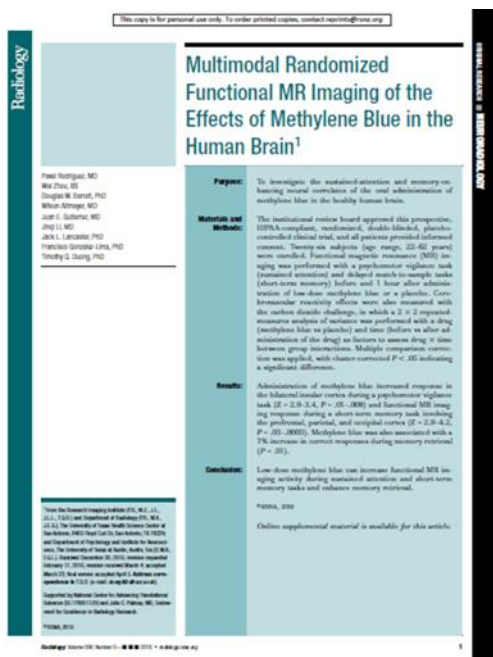
de teñir específicamente determinados tejidos o gérmenes, en la primera mitad del siglo XX se sintetizaron moléculas novedosas a partir de colorantes. Entre ellas, algunos antihistamínicos, que, siendo muy trasteables por los químicos, permitieron quitar unos átomos o cadenas de aquí y poner otros allá para conseguir nuevos productos con virtudes y características novedosas, y con novedosos usos terapéuticos que sostenían la idea de Ehrlich y que fueron dando lugar, primero, a los antihistamínicos. Con algún otro ejercicio de bricolaje químico, apareció la clorpromazina, el primero de los antipsicóticos, y el sucesivo encaje y desencaje de átomos y cadenas permitió no solo la expansión de los

antipsicóticos, sino la aparición de los antidepresivos tricíclicos.

El azul de metileno es un producto prodigioso, un colorante de toda la vida, que se utiliza como tinte quirúrgico y en histología y que cuenta con aplicaciones un tanto rebuscadas en la terapéutica (por ejemplo, la metahemoglobinemia). No hace mucho que la FDA dio a conocer que es al mismo tiempo una variante de IMAO -motivo por el cual no debe usarse en pacientes que tomen antidepresivos serotoninérgicos, y viceversa-, coincidiendo, por cierto, con que se avanzó que podría ser un tratamiento para rematar la cura en el trastorno bipolar. Todo un ejemplo de versatilidad. Pero si nos atenemos a un reciente estudio de Rodríguez y

colaboradores, el azul de metileno va todavía más allá para convertirse en una especie de Leonardo Da Vinci de la farmacología, que no solo tiñe, inhibe la MAO o es de utilidad en el trastorno bipolar, sino que además tiene un efecto sobre la función cognitiva que permite fantasear sobre su posible uso futuro en la demencia.

En cierto modo, los autores de este trabajo jugaban sobre seguro, ya que desde hace más de 40 años se conocía que el azul de metileno era capaz de potenciar las habilidades cognitivas de los roedores. Posteriormente se ha ido pillando el tranquilo a lo que podría ser su farmacodinámica cerebral. El colorante es muy lipofílico y penetra en las mitocondrias cerebrales incluso a bajas concentraciones. Una vez instalado allí, forma un complejo redox renovable que puede donar electrones a la cadena transportadora de electrones, con lo que se promueve la actividad de la citocromo C oxidasa, el consumo de oxígeno y la producción de energía. Aunque el azul de metileno tiene una distribución sistémica, estos efectos están especialmente focalizados en el cerebro por la mayor demanda de energía. Colateralmente podría pensarse en que en individuos con exceso de demanda energética en otras zonas del organismo, el azul de metileno potenciaría la actividad, pongamos, muscular, con lo que la sustancia podría ser un producto dopante que, además, podría pasar desapercibido por no ser buscado. De hecho, la Resolución de 17 de diciembre de 2015, de la Presidencia del Consejo Superior de Deportes, por la que se aprueba la lista de sustancias y métodos prohibidos en el deporte (última versión del catálogo de productos dopantes, que se renueva a año), no lo menciona, mientras que sí cita como prohibido al heptaminol, uno de los integrantes del no menos prodigioso Denubil.



Nos habíamos quedado en que esta acción del azul de metileno es especialmente notoria a nivel cerebral, por lo que a Rodríguez y colaboradores se les ocurrió que igual era posible, usando Resonancia Magnética Cerebral funcional (RMf) identificar activación en ciertas regiones y circuitos cerebrales en personas que recibieran el producto. Así que diseñaron un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que embarcaron a 26 adultos sanos de 22 a 62 años, a los que se les sometió a RMf antes y una hora después de recibir una dosis baja del colorante o de placebo. Para valorar los efectos del producto, sometieron a los probandos a una serie de tareas que entrañaban la puesta en funcionamiento de habilidades como la memoria de trabajo o la atención sostenida. Y ya que estaban metidos en harina, midieron también el flujo sanguíneo cerebral.

Y gracias a este astuto proceder encontraron que durante una tarea que medía la el tiempo de reacción a estímulos visuales, el azul de metileno disparaba en ambos hemisferios la respuesta en el córtex insular, una zona asociada a la respuesta emocional. Y cuando sometían a los sujetos expuestos al colorante a tareas relacionadas con la memoria a corto plazo, la neuroimagen funcional mostraba una mayor respuesta en el córtex prefrontal (área relacionada con el procesamiento de la memoria), el lóbulo parietal (relacionado, a su vez, con el procesamiento sensorial) y el córtex occipital (centro de procesamiento visual del cerebro). No contento con ello, el azul de metileno consiguió también una incremento del 7% en las respuestas correctas en un test de memoria.

Para los autores, estos resultados constituyen la base para futuros ensayos con azul de metileno en el envejecimiento no patológico, el deterioro cognitivo, la demencia, y “otras situaciones que pudieran beneficiarse de la potenciación farmacológica de la memoria”. Tal vez en esta categoría entren “situaciones” que distan mucho del ámbito de la Patología, como simplemente exámenes en los que se requiere una especial participación de la memoria. Y tal vez, también, cuando esto se reconozca, el azul de metileno se convierta en una sustancia prohibida, si no en el deporte, sí al menos en el marco académico. Confiemos en que para disuadir y desalentar a quien esté dispuesto a hacer trampas, el colorante, al menos, sepa fatal.

©RSMB2016

Equipo editor: Anuntze Arana, Luis Pacheco, Juan Medrano, Pablo Malo, Jose Uriarte

Si quieres participar en el boletín puedes enviar contenidos, noticias o información para su publicación a: josejuan.uriarteuriarte@osakidetza.eus