

**También en este número:**

La nueva legislación en Europa: un cambio de perspectiva

pág. 15

Seguridad de los antidepresivos ISRS en adultos

pág. 16

**e-butlletí groc noticias**

En el campo de la terapéutica, como en el de la medicina en general, la actualización continuada de los conocimientos es una necesidad apremiante. Dado que la periodicidad de la edición impresa del *butlletí groc* no nos permite mantener actualizada la información, hemos abierto una nueva **sección de noticias** en el web que nos permitirá complementarla con la del *butlletí groc*.

@ @ @ [http://www.icf.uab.es/informacion/noticias/bgnews\\_e.htm](http://www.icf.uab.es/informacion/noticias/bgnews_e.htm) @ @ @

¡Esperamos que les sea útil!

bg

## Ácidos grasos omega 3: ¿dieta o suplementos?

Recientemente se ha comercializado Omacor®, una especialidad que contiene ácidos grasos poliinsaturados del tipo omega 3 (1 g de ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico, combinados). Ha sido aprobado para el tratamiento adyuvante en la prevención secundaria del infarto de miocardio (IAM), en combinación con los fármacos de referencia, y como suplemento dietético en la hipertrigliceridemia endógena cuando las medidas dietéticas son insuficientes.

Aunque su mecanismo de acción no es del todo conocido, los efectos cardioprotectores de los ácidos grasos omega 3 se han atribuido a sus efectos antiarrítmicos, antitrombóticos y sobre la placa ateromatosa. A título orientativo, en la tabla 1 se muestra el contenido en ácidos omega 3 de algunos tipos de pescado.

Varios estudios epidemiológicos han mostrado una asociación inversa entre el consumo de pescado y el riesgo de enfermedad coronaria.<sup>1</sup> Además, tanto la ingesta de pescado como unas concentraciones plasmáticas elevadas de ácidos grasos omega 3 se han asociado con una reducción de la incidencia de muerte súbita. Una revisión sistemática de once estudios de cohortes concluyó que en poblaciones de alto riesgo la ingesta de pescado reduce la mortalidad por cardiopatía isquémica.<sup>2</sup> Aunque en otros estudios no se ha visto relación, se acepta que el consumo de pescado es beneficioso.

Los efectos del pescado y de los suplementos con aceite de pescado sobre la cardiopatía isquémica han sido evaluados en varios ensayos clínicos, sobre todo en prevención secundaria. En un ensayo clínico en 2.033 hombres con IAM

**Tabla 1. Contenido de ácidos grasos omega 3 en diferentes tipos de pescado.<sup>1</sup>**

	Cantidad de pescado (en g) que contiene 1g EPA+DHA <sup>a</sup>
atún (fresco)	66-357
atún (lata)	323
salmón atlántico	42,5-70,9
caballa	54-250
arenque	50
trucha	87
sardina	50-87
fletan	85-213
bacalao	357
eglefino	417
siluro	556
platija	204
ostra	227
camarón	313
vieira	500
aceite de hígado de bacalao	5
Omacor®	1

<sup>a</sup> EPA (ácido eicosapentanoico) i DHA (ácido docosahexanoico).

reciente, los pacientes tratados con una dieta rica en pescado (dos veces por semana) o con 1,5 g al día de ácidos omega 3 presentaron una reducción relativa de un 32,5% en la mortalidad por cardiopatía isquémica al cabo de dos años de seguimiento. Es preciso señalar que este estudio se realizó antes de que la prevención secundaria del IAM con antiagregantes plaquetarios, bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos o estatinas fuese una práctica habitual.<sup>3</sup>

El estudio italiano *GISSI Prevenzione* incluyó a 11.324 pacientes que habían sobrevivido a un IAM y fueron aleatorizados (3 meses después) a tomar 1 g al día de ácidos omega 3 (ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico combinados), vitamina E (300 mg al día), ambos, o ninguno.<sup>4</sup> Después de 3,5 años, se observó una reducción de la variable principal (mortalidad, IAM no mortal y AVC no mortal) de 13,9% en el grupo control, a 12,6% en los tratados con ácidos omega 3, una reducción de la muerte cardiovascular de 6,2% a 5,1% y de muerte súbita de 2,9% a 2,2%. En un pequeño ensayo en 300 pacientes noruegos que habían sufrido un IAM, la ingesta de 3,5 g al día de la misma combinación de ácidos grasos durante un año y medio no redujo la incidencia de muerte cardiovascular.<sup>5</sup> Se ha sugerido que en poblaciones con un elevado consumo habitual de pescado, los suplementos con ácidos omega 3 no conferirían ningún beneficio adicional. Los resultados del *GISSI Prevenzione* tienen especial interés para nosotros, porque han sido obtenidos en una población mediterránea, en la que, en comparación con las del norte de Europa, hay cierta in-

certidumbre sobre la relación beneficio/riesgo de las estatinas.

Una revisión sistemática reciente de los ensayos clínicos con diferentes hipolipemiantes confirma que las estatinas reducen la mortalidad cardíaca y total en prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica, y muestra que los ácidos grasos omega 3 reducen la mortalidad cardíaca y total en pacientes con antecedente de IAM.<sup>6</sup>

Por otra parte, los suplementos de ácidos grasos omega 3 pueden reducir las concentraciones de triglicéridos, pero para el tratamiento de la hipertrigliceridemia se necesitan dosis muy superiores, de 3 a 5 g al día. En el estudio *GISSI Prevenzione*, con la ingesta de 1 g al día, las concentraciones de triglicéridos prácticamente no se modificaron.

## Conclusión

Los resultados de algunos ensayos clínicos en pacientes con antecedente de infarto de miocardio han mostrado que los suplementos de 1 g al día de ácidos omega 3 reducen la mortalidad cardiovascular y la muerte súbita. En algunos estudios epidemiológicos el aumento del consumo de pescado también se ha asociado a una reducción de la cardiopatía isquémica.

Con los datos disponibles, en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio se aconseja aumentar la ingesta de ácidos omega 3 a 1 g al día. Se recomienda que en general el aporte provenga de una dieta rica en pescado, y que se reserve el uso de las cápsulas con suplementos de ácidos omega 3 para los pacientes que, por una u otra razón, no consuman pescado.

## Bibliografía

- 1 Din JN, Newby DE, Flapan AD. BMJ 2004;328:30-5. <http://bmj.bmjjournals.com/cgi/reprint/328/7430/30>
- 2 Marckmann P, Gronbaek M. Eur J Clin Nutr 1999;53: 585-90. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10477243&query\\_hl=5](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10477243&query_hl=5)
- 3 Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Lancet 1989;2:757-61.
- 4 GISSI-Prevenzione Investigators. Lancet 1999;354:447-55. <http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=46375>
- 5 Nilsen DW, Albrektsen G, Landmark K, Moen S, Aarsland T, Woie L. Am J Clin Nutr 2001;74:50-6. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11477243&query\\_hl=5](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11477243&query_hl=5)
- 6 Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Arch Intern Med 2005;165:725-730. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=15977243&query\\_hl=5](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15977243&query_hl=5)

# La nueva legislación en Europa: un cambio de perspectiva

Tras más de dos años de intensos debates,<sup>1</sup> el pasado 30 de octubre entró en vigor en cada país la nueva legislación de la UE sobre autorización, vigilancia de los riesgos e información sobre los medicamentos, hecha pública el 30 de abril de 2004.<sup>2</sup> Se insiste sobre el hecho de que los medicamentos no son simples bienes de consumo.<sup>3</sup>

La principal novedad radica en las obligaciones de las agencias del medicamento en cuestiones de **transparencia**. La nueva legislación estipula que toda la información relativa a la autorización de los medicamentos se haga accesible al público y sin retraso, tanto por parte de las agencias nacionales, como de la Agencia Europea del Medicamento (EMEA). Si su aplicación es completa y duradera, permitirá poner fin a la opacidad de las agencias del medicamento. También se han conseguido un discreto aumento de la financiación pública de la farmacovigilancia y la obligación para las personas implicadas en las autorizaciones de hacer una declaración pública de sus intereses financieros. Aunque puede parecer mínimo, después de un período en el que los laboratorios lo financiaban prácticamente todo, estas medidas son bienvenidas con el fin de garantizar un cierto grado de **independencia** de las agencias.

Desgraciadamente, no obstante, las grandes compañías han impedido que se considere el **valor terapéutico añadido** en la autorización de los nuevos medicamentos. Hasta ahora, los únicos criterios para permitir la comercialización de un medicamento eran su calidad farmacéutica, la eficacia y la seguridad de uso. A pesar de los esfuerzos de numerosos colectivos, no se ha conseguido cambiar esta cuestión: no se exige una evaluación clínica comparativa, con el fin de determinar si el nuevo medicamento aporta algún progreso terapéutico (valor terapéutico añadido) para el paciente, en comparación con los tratamientos de referencia ya disponibles, ya sean farmacológicos o no. No obstante, se ha hecho un pequeño paso en la buena dirección porque por primera vez el reglamento cita este concepto.

En cuanto a la **aprobación** de los nuevos fármacos, el procedimiento europeo centralizado se ha ampliado de manera que, además de los medicamentos de biotecnología, a partir de noviembre de 2005 también será obligatorio para

toda nueva sustancia en indicaciones como el sida, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, diabetes y los medicamentos huérfanos. A partir de 2008, también lo será para los medicamentos para enfermedades autoinmunes y otros trastornos inmunológicos, así como para los fármacos para enfermedades víricas. En los demás casos, se mantienen opcionales los procedimientos nacionales estrictos o por reconocimiento mutuo, pero en este último caso, se especifica que los posibles desacuerdos entre estados miembros deberán hacerse públicos.

Aunque inicialmente se había propuesto que la aprobación de un nuevo fármaco fuera de duración ilimitada, se ha estipulado que ésta será válida durante cinco años, y que se puede renovar después de este período a partir de una **reevaluación** de la relación beneficio/riesgo realizada por la autoridad competente. Se cita la posibilidad de una segunda reevaluación: después de la renovación, la autorización es válida por una duración ilimitada, excepto si la autoridad competente decide, por razones de farmacovigilancia, proceder a una nueva renovación quinquenal.

No ha sido autorizada la **publicidad directa al público** para los medicamentos de prescripción (DTCA, *direct to consumer advertising*), hasta ahora prohibida en Europa pero permitida en otros países. Era lo que querían los laboratorios, y se había elaborado una proposición dirigida a legalizar la publicidad disfrazada como “información para el público”. La fuerte oposición de los diputados y de la mayoría de ministros ha permitido mantener la prohibición de la publicidad sobre medicamentos de prescripción.

En cuanto a la duración de la **protección de los datos** que han conducido a desarrollar un nuevo fármaco, tras intensos debates entre los grandes laboratorios y los fabricantes de genéricos, se ha acordado una protección de los datos de los ensayos clínicos de 8 años, sin posibilidad de comercializar un genérico antes de 10 años, tanto por procedimiento centralizado como por el nacional.

Finalmente, con la entrada en vigor del nuevo marco legislativo, se deberá velar por obtener una transposición fiel en nuestro país y una aplicación rigurosa de los textos en interés de los pacientes.

## Bibliografía

- 1 Anónimo. Butll Groc 2002;15:17-20.  
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg155.02e.pdf>
- 2 The European agency for the evaluation of medicinal products. Press release – New pharmaceutical

legislation enters into force on 20 May 2004. Londres, 3 de maig de 2004.

<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/1233204en.pdf>

- 3 Anónimo. Rev Prescrire 2004;24:542-8.  
<http://www.prescrire.org/editoriaux/europeSynthese.pdf>

bg

# Seguridad de los antidepresivos ISRS en adultos

Después de la polémica generada sobre el riesgo de ideación y conducta suicida en niños y adolescentes tratados con ISRS, junto con una falta de eficacia en este grupo de población,<sup>1,2</sup> estudios recientes plantean dudas sobre su eficacia y seguridad en adultos.

Dos metanálisis publicados en febrero sugerían la posibilidad de un incremento del riesgo de comportamiento suicida en adultos tratados con ISRS.<sup>3,4</sup> La primera, sobre 477 ensayos clínicos comparativos con placebo con un total de 40.000 participantes, no mostró que los ISRS aumentaran el riesgo de suicidio en los pacientes tratados, pero se observó una débil asociación con las conductas autolesivas (OR de 1,57; IC95% 0,99-2,55).

Otra revisión sistemática, de 702 ensayos clínicos con más de 87.000 pacientes, mostró un incremento del riesgo de intentos de suicidio en los tratados con ISRS (OR de 2,28; IC95% 1,14-4,55) en comparación con placebo. También se observó un riesgo más elevado en comparación con otras intervenciones terapéuticas diferentes de los antidepresivos tricíclicos (OR de 1,94; IC95% 1,06-3,57), pero no se observaron diferencias de riesgo entre los ISRS y los tricíclicos.

En un metanálisis reciente que ha incluido 16 ensayos clínicos no publicados con alrededor de

1.500 pacientes se registraron 7 intentos de suicidio entre los tratados con paroxetina, comparado con uno en los tratados con placebo.<sup>5</sup>

A la luz de estos hallazgos, y mientras se esperan los resultados de la revisión de la FDA sobre el uso de los ISRS en adultos,<sup>6</sup> se recomienda mucha prudencia en la prescripción y uso de los antidepresivos, así como una vigilancia cuidadosa de los pacientes adultos tratados con estos fármacos, sobre todo al inicio del tratamiento o cuando se modifican las dosis, en caso de empeoramiento de los síntomas o de comportamiento o de ideación suicida.

## Bibliografía

- 1 Anónimo. Butll Groc 2003;16:13-4.  
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg164.03e.pdf>
- 2 Anónimo. Butll Groc 2004;17:6.  
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg172.04e.pdf>
- 3 Gunnell D, Saperia J, Ashby D. BMJ 2005;330:385-8.  
[http://bmj.bmjjournals.com/cgi/reprint\\_abr/330/7488/385](http://bmj.bmjjournals.com/cgi/reprint_abr/330/7488/385)
- 4 Fergusson D, Doucette S, Glass KC, et al. BMJ 2005;330:396-9.  
[http://bmj.bmjjournals.com/cgi/reprint\\_abr/330/7488/396](http://bmj.bmjjournals.com/cgi/reprint_abr/330/7488/396)
- 5 Aursnes I, Tveten IF, Gaasemyr J, Natvig B. BMC Med 2005;3:14.  
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1741-7015-3-14.pdf>
- 6 US Food and Drug Administration. FDA reviews data for antidepressant use in adults. 1 de julio de 2005.  
<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2005/ANS01362.html>

**Director** Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

**Comité de redacción** C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

**Comité editorial** JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, A Vallano, X Vidal.

Fundació Institut Català de Farmacología



©Fundació Institut Català de Farmacología. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacología es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50 €; extranjero 18,75 €. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacología (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El Butlletí Groc es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqueu-ho a la Fundació Institut Català de Farmacología.