

nº actual	nºs anteriores	estructura	organigrama	patrocinadores
<a href="#">normas</a>	<a href="#">cartas</a>	<a href="#">enlaces</a>	<a href="#">sefc</a>	<a href="#">inicio</a>

## contenido

### artículos originales

Publicamos en este número de *ICB Digital* un artículo original.

El artículo está firmado por Esther Papaseit, Clara Pérez-Mañá, Marta Torrens y Magí Farré, titulado [Reacciones adversas de medicamentos relacionadas con el abuso y formas farmacéuticas disuasorias](#).

### revisiones bibliográficas

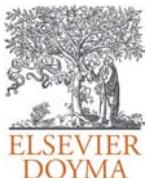
Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología](#), [bioética](#) y [gestión](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez y Pilar Hereu.

### noticias

- Logotipo para la venta “on-line” de medicamentos no sujetos a prescripción médica.
- Publicación de Luces y sombras en la investigación clínica.
- Posición de la SEFC y la FACME ante la legalización de los productos homeopáticos como medicamentos de venta en farmacias.

### próximo número

[nº 89 - mayo-junio de 2014.](#)



## Investigación clínica y bioética

# Reacciones adversas de medicamentos relacionadas con el abuso y formas farmacéuticas disuasorias

## Abuse-related adverse drug reactions and abuse deterrent formulations

Esther Papaseit <sup>a,b,c</sup>, Clara Pérez-Mañá <sup>a,b,c</sup>, Marta Torrens <sup>b,c,d</sup> y Magí Farré <sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación Clínica en Farmacología Humana y Neurociencias, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Parc de Salut Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento de Psiquiatría, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España

<sup>d</sup> Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones (INAD), Hospital del Mar, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Parc de Salut Mar, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 10 de septiembre de 2013

Aceptado el 19 de septiembre de 2013

On-line el 19 de octubre de 2013

## Introducción

Tras la administración de un medicamento habitualmente se producen efectos farmacológicos, efectos terapéuticos y efectos indeseables. Entre los efectos indeseables deben considerarse, por su gravedad, aquellos relacionados con la aparición de abuso y dependencia.

En el ámbito legislativo europeo (Directiva 2010/84/UE y su incorporación en España) el término reacción adversa a un medicamento (RAM) se define como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento<sup>1</sup>. En España, el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, amplia la definición de RAM no solo a los efectos nocivos e involuntarios derivados del uso autorizado de un medicamento en dosis normales, sino también de errores de medicación y usos al margen de los términos de la autorización de comercialización, incluidos el uso equivocado y el abuso del medicamento<sup>2</sup>. Puede definirse el abuso de un medicamento como el uso excesivo y voluntario/intencionado, persistente o esporádico, que puede ser causa o acompañarse de efectos/reacciones nocivas físicas o psicológicas<sup>1,2</sup>. Queda claro con ello que el abuso y la dependencia son RAM y deben constar como tales dentro de la ficha técnica del medicamento. En el caso de la Unión Europea, deben incluirse en la sección 4.4 de Advertencias y precauciones especiales de empleo de la ficha técnica (Resumen de las características del producto, *Summary of product characteristics*)<sup>3</sup>. Su equivalente en EE.UU., denominado *Prescriber information*, contiene un apartado específico de

Abuso y dependencia de sustancias, que incluye 3 subapartados: Restricciones de prescripción (*Controlled substance*), Abuso y Dependencia. En el caso norteamericano es obligatorio llenar los 3 ítems en medicamentos susceptibles de inducir estas RAM<sup>4</sup>.

Desafortunadamente la palabra abuso tiene diferentes significados según se trate del uso de medicamentos y/o drogas legales o ilegales. Tradicionalmente los términos «uso recreativo» (*recreational use*)<sup>5</sup>, «consumo perjudicial» o «uso nocivo» (*harmful use*)<sup>5,6</sup>, abuso<sup>7</sup>, y/o dependencia<sup>7</sup> se han relacionado con el consumo repetido de drogas legales o ilegales y las consecuencias adversas significativas y recurrentes relacionadas con dicho consumo repetido.

En el caso de los medicamentos, se ha intentado no emplear la palabra abuso, que tradicionalmente se asocia al consumo de drogas, utilizando para ello términos como «mal uso» o «uso inadecuado» (*misuse*)<sup>5</sup>, «uso no médico» (*non-medical use*)<sup>5</sup> y «abuso de medicamentos de prescripción» (*abuse of prescription drugs*)<sup>8</sup>. También se emplea el término «uso ilícito»<sup>3</sup>. Todos ellos se utilizan para referirse al uso intencional de los medicamentos, obtenidos con o sin receta médica, de manera distinta a la prescrita, durante más tiempo del prescrito o por una persona a la que no le fue recetado. Desde hace años los tratados de diagnóstico de trastornos mentales engloban tanto a las drogas como a los medicamentos con potencial de abuso con la palabra sustancia, que no tiene implicaciones de legalidad o ilegalidad, o de ser drogas o medicamentos (incluidos en la categoría de *Substance-related and addictive disorders* en el DSM-5)<sup>9</sup>.

Los problemas de abuso de medicamentos se observan fundamentalmente en 3 colectivos: a) pacientes que tras prescripción médica desarrollan un consumo prolongado innecesario o a dosis

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mfarre@imim.es](mailto:mfarre@imim.es) (M. Farré).

excesivas, e incluso algunos de ellos, dependencia; b) personas que usan medicamentos para conseguir efectos gratificantes o instrumentales (mejorar su rendimiento, por ejemplo) en uso recreativo o para encontrarse mejor (automedicación, por ejemplo), y c) personas con un trastorno por consumo de sustancias que usan medicamentos con el objetivo de colocarse, evitar o aliviar la abstinencia o mantener su dependencia/adicción.

El abuso y la dependencia, como ocurre con todas las RAM, son en parte evitables y, en todo caso, deberán tomarse las medidas necesarias para prevenir su aparición. Estas medidas van desde aspectos administrativos (como el control de la prescripción) y clínicos (monitorización cercana de los pacientes) hasta el desarrollo de formas farmacéuticas de medicamentos que puedan disminuir el potencial de abuso.

### Formas farmacéuticas para reducir el abuso de medicamentos

La velocidad y el grado de absorción de un medicamento, y, por tanto, la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica, es decir, su biodisponibilidad, están condicionados por las propiedades fisicoquímicas del fármaco, así como por la forma farmacéutica, la dosificación y la vía de administración. Todo ello determina la rapidez e intensidad de los efectos, y, en consecuencia, la eficacia y también los posibles efectos indeseables del medicamento. El abuso de un medicamento entendido como RAM se caracteriza principalmente por el consumo de una dosis excesiva, pero también por la manipulación física/química de la forma farmacéutica y/o el uso de vías de administración alternativas, que generalmente se traducen en una mayor concentración plasmática del fármaco (aumento de la  $C_{\text{máx}}$ ), un inicio más rápido de los efectos (disminución de la  $T_{\text{máx}}$ ) y, por tanto, una mayor intensidad de estos<sup>10,11</sup>.

En las últimas décadas los gobiernos y agencias reguladoras de medicamentos han implementado progresivamente estrategias sanitarias y educativas<sup>12,13</sup> centradas en la vigilancia y prevención<sup>14</sup>, con el objetivo de reducir las potenciales complicaciones asociadas al abuso de medicamentos. Todas ellas, motivadas especialmente por el creciente número de comunicaciones de abuso de psicofármacos y analgésicos opioides y la elevada frecuencia de intoxicaciones agudas por estos fármacos<sup>15,16</sup>. Paralelamente, se ha impulsado la investigación farmacéutica para la comercialización de nuevas formas farmacéuticas para reducir el abuso<sup>17</sup>. En 2009, como consecuencia del escándalo público acerca del abuso masivo de una nueva forma farmacéutica de un analgésico opioide (oxicodona), la *Food and Drug Administration* (FDA) implementó una estrategia de evaluación y mitigación del riesgo para los analgésicos opioides (*Risk evaluation and mitigation strategy*) con el fin de reducir el potencial de abuso<sup>18</sup>, que posteriormente aplicó también a las nuevas formas farmacéuticas de otros analgésicos opioides<sup>19</sup>. A este respecto, la FDA en 2010 publicó la *Guía sobre evaluación del potencial de abuso de medicamentos* (*Guidance for industry assessment of abuse potential of drugs*), en que ya se especificaba el estudio y desarrollo de nuevas tecnologías y formas farmacéuticas con la intención de reducir el abuso<sup>20</sup>. De este modo se definieron oficialmente las «formas farmacéuticas disuasorias del abuso» (*abuse deterrent formulations*), como aquellas que pueden ser útiles para garantizar el acceso a estupefacientes para fines de tratamiento médico limitando el abuso y las consecuencias de este<sup>20,21</sup>. De hecho, la forma farmacéutica disuasoria del abuso prototípica debería ser resistente al aplastamiento, fusión, disolución y extracción, es decir, debería frustrar o mitigar los efectos eufóricos producidos por el uso inadecuado, y al mismo tiempo ser inocua bajo un consumo adecuado<sup>20</sup>.

Desde entonces, la industria farmacéutica ha desarrollado nuevas estrategias y una combinación de sistemas que además de

optimizar la liberación del fármaco, dificultan la manipulación física y química de este, es decir, que reducen los efectos tras un uso inadecuado (exceso de dosis, vías de administración alternativas y/o coadministración con otras sustancias). Recientemente, la guía de la FDA (*Clinical medical guidance for industry abuse-deterring opioids-Evaluation and labeling*) ha incorporado recomendaciones sobre los estudios que deben llevarse a cabo para demostrar la reducción del potencial de abuso y la normativa respecto a la cumplimentación de la ficha técnica de las formas farmacéuticas disuasorias del abuso de analgésicos opioides<sup>22</sup> (ver apartado Evaluación del potencial de abuso antes y después de la comercialización).

### Clasificación de las formas farmacéuticas disuasorias-resistentes al abuso

Las formas farmacéuticas para disminuir el abuso de medicamentos se designan como formas farmacéuticas disuasorias del abuso (*abuse deterrent formulations*) o resistentes al abuso (*abuse resistant formulations, tamper-resistant drug formulations*). No obstante, la FDA no hace distinciones entre ambas nomenclaturas y las considera como intercambiables, refiriéndose a ellas como formas farmacéuticas disuasorias del abuso, dado que todas ellas están diseñadas para evitar que el fármaco sea consumido en grandes cantidades o por vías de administración alternativas<sup>23-26</sup>. Estas se caracterizan, principalmente, por incorporar uno o varios mecanismos para reducir el abuso, ya sea de la forma farmacéutica intacta y/o para dificultar la manipulación y extracción del principio activo. Para ello, las estrategias utilizadas son barreras farmacológicas<sup>27-32</sup>, físicas y químicas<sup>28,29,33</sup> (tabla 1).

Actualmente, algunos de los medicamentos con elevado potencial de abuso y esenciales para el tratamiento de trastornos muy prevalentes en la población general están disponibles en formas farmacéuticas disuasorias-resistentes al abuso. Entre ellos, cabe destacar los analgésicos opioides indicados para el tratamiento de dolor agudo y crónico, la tos y la diarrea, los hipnosedantes prescritos para el tratamiento de la ansiedad y los trastornos del sueño, y los psicoestimulantes aprobados para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (tabla 2).

Algunos ejemplos de interés de estas formas farmacéuticas son:

1. Combinación de agonistas y antagonistas. Se combina un agonista opioide (morfina o buprenorfina) con un antagonista (naltrexona o naloxona). Un ejemplo es la combinación de buprenorfina y naloxona (2 mg/0,5 mg; 8 mg/2 mg) para el tratamiento de sustitución de la dependencia de opioides. Tras su administración por vía sublingual la naloxona no se absorbe, pero si se usa por vía intravenosa provoca abstinencia aguda. Además, la nueva forma farmacéutica como comprimido sublingual dificulta el aplastamiento y/o trituración. Ambas estrategias reducen considerablemente el potencial de abuso. Está comercializada bajo la marca Suboxone®. Existe una forma farmacéutica de liberación sostenida para el tratamiento del dolor que combina a dosis fijas morfina y naltrexona (25:1). El antagonista se encuentra secuestrado en su interior y se libera únicamente si el medicamento es aplastado y/o triturado, pudiendo provocar un síndrome de abstinencia en sujetos dependientes de opioides. Se encuentra comercializada bajo la marca Embeda® (no disponible en España).
2. Sustancias aversivas. Se definen como excipientes activos que se incorporan a la forma farmacéutica con la intención de producir efectos desagradables cuando el fármaco es manipulado y/o consumido en grandes cantidades. Entre ellos cabe destacar: sustancias irritantes como la niacina (vitamina B<sub>3</sub>, ácido nicotínico o vitamina PP), una vitamina hidrosoluble cuya

**Tabla 1**

Clasificación y características de las formas farmacéuticas disuasorias-resistentes al abuso

Definición	Ventajas	Desventajas
<b>Barreras farmacológicas</b>		
<i>Sustancias aversivas</i>		
Formas farmacéuticas que incorporan excipientes activos que producen efectos desagradables cuando el fármaco es manipulado y/o consumido en grandes cantidades	Reducen el abuso de la forma farmacéutica intacta por los efectos desagradables de la sustancia aversiva Reducen el abuso por aplastamiento y/o trituración	Posibilidad de efectos indeseables en pacientes que precisan un aumento de dosis
<i>Colorantes</i>		
Formas farmacéuticas que incorporan un excipiente colorante que produce un color distintivo al disolverse	Proporcionan un color distintivo/característico al fármaco Alertan al usuario de que algo se ha añadido a su bebida (color distinto) y pueden advertir de la intención de un uso inadecuado con finalidad criminal ( <i>drug-related crime</i> )	
<i>Combinación de agonistas-antagonistas</i>		
Formas farmacéuticas que combinan a dosis fijas un opioide agonista y un antagonista	Reducen el abuso (vías intranasal e intravenosa) por la dificultad de extracción del agonista	Pueden precipitar síndrome de abstinencia en pacientes
Antagonistas secuestrados	Precipitan síndrome de abstinencia si se usan de forma diferente y por ello reducen el abuso	No impiden el abuso de la forma farmacéutica intacta
<i>Antagonistas no secuestrados</i>		
<i>Formas farmacéuticas de liberación modificada</i>		
Formas farmacéuticas que incorporan un sistema que permite modificar el lugar o la velocidad a la que es liberado el principio activo	Reducen el abuso por el retraso en el inicio de los efectos, su intensidad y su duración	No impiden el abuso de la forma farmacéutica intacta
Liberación retardada o diferida		
Liberación sostenida		
Liberación prolongada		
Liberación repetida		
<i>Formas farmacéuticas resistentes al alcohol</i>		
Formas farmacéuticas de liberación modificada resistentes a la extracción del principio activo con alcohol	Reducen el abuso por aplastamiento y/o trituración Reducen el abuso (vías intranasal e intravenosa), ya que se convierten en un gel viscoso cuando se disuelven en alcohol Impiden un exceso de liberación del fármaco en un intervalo de tiempo breve	No impiden el abuso de la forma farmacéutica intacta
<i>Profármacos</i>		
Formas farmacéuticas cuyo principio activo no tiene actividad farmacológica, pero que tras su administración oral es metabolizado ( <i>in vivo</i> ) a un metabolito activo	Mejoran la biodisponibilidad oral Reducen el potencial de abuso por el retraso en el inicio de los efectos Reducen el abuso (vías intranasal e intravenosa)	No impiden el abuso de la forma farmacéutica intacta Pueden producir efectos a dosis elevadas si el profármaco posee mínima actividad farmacológica El proceso de biotransformación puede ser saturable
<b>Barreras físicas</b>		
<i>Sólidos</i>		
Formas farmacéuticas que incorporan un revestimiento rígido o la liberación de una sustancia activa que resiste a procesos mecánicos destinados a la reducción del tamaño de las partículas	Evitan el abuso por aplastamiento y/o trituración Evitan la masticación accidental y/o la trituración en pacientes adherentes	No impiden el abuso de la forma farmacéutica intacta
<b>Barreras químicas</b>		
<i>Geles</i>		
Formas farmacéuticas formuladas en una matriz de polímero resistentes a la extracción del principio activo con agua o líquidos orgánicos	Reducen el abuso (vías intranasal e intravenosa), ya que se convierten en un gel viscoso cuando se disuelven en agua o líquidos orgánicos	No impiden el abuso de la forma farmacéutica intacta

ingesta en cantidades elevadas ( $> 120$  mg) produce enrojecimiento facial, sensación de picazón y cefalea (Acurox<sup>®</sup>, Acuracet<sup>®</sup>); surfactantes como el lauril éter sulfato sódico (Oxecta<sup>®</sup>), que puede producir irritación, o el polietilenglicol, que tras el contacto con el agua forma un gel viscoso que impide el uso intravenoso e intranasal del fármaco (OxyNEO<sup>®</sup>); y colorantes como la indigotina, un colorante azul que proporciona un color característico (Rohypnol<sup>®</sup>).

3. Formas farmacéuticas de liberación modificada. Se trata de preparados que presentan una liberación lenta, evitando concentraciones iniciales rápidas y elevadas, que son la base del abuso. Están comercializadas en diferentes formas farmacéuticas de liberación modificada: formas farmacéuticas que

presentan una liberación más lenta y constante del principio activo (por ejemplo, metilfenidato [Concerta<sup>®</sup>]), o de liberación lenta del fármaco, pero no constante (por ejemplo, alprazolam [Alprazolam Retard<sup>®</sup>]).

#### Evaluación del potencial de abuso antes y después de la comercialización

El desarrollo clínico de los fármacos susceptibles de ser abusados, así como la innovación en las nuevas formas farmacéuticas disuasorias-resistentes al abuso precisan conocer y clasificar el potencial de abuso para reducir su potencialidad

**Tabla 2**

Listado de algunas de las principales nuevas formas farmacéuticas disuasorias-resistentes al abuso

Forma farmacéutica	Principio activo	Nombre comercial
Sustancias aversivas	Oxicodona/niacina Oxicodona/niacina/paracetamol Oxicodona/lauril éter sulfato sódico Oxicodona/polietilenglicol	Acurox® (no aprobado por la FDA) Acuracet® (no aprobado por la FDA) Oxecta® OxyNEO® (comercializado en Canadá)
Colorantes	Flunitracepam/indigotina	Rohipnol®
Combinación de agonistas-antagonistas	Morfina/naltrexona Oxicodona/naltrexona Buprenorfina/naloxona Oxicodona/naloxona Pentazocina/naloxona Tilidina/naloxona	Embeda® Oxytrex® Suboxone® Targin® Talwin Nx® Valoron N®
Formas farmacéuticas de liberación modificada	Anfetamina Metilfenidato  Dexmetilfenidato Dextroanfetamina Alprazolam Morfina  Oximorfona  Hidromorfona Oxicodona Tapentadol Opioídes Lisdexanfetamina Dexmetilfenidato Oxicodona Opioídes (COL-003, COL-172, COL-195, COL-196), psicoestimulante (COL-171) Opioídes	Adderall XR® Metadate CD®; Metadate ER®; Ritalin LA®; Concerta®; Equasym®; Medikinet® Focalin XR® Dexedrine® Trankimazin Retard®, Xanax® Kadian®; Avinza®; Oramorph®; MST Continus®; Skenan®; Zomorph® Opana®; Numorphan®; Opana® ER  Exalgo® ER; Jurnista®; Palladone® ER OxyContin®, Dolanor® Palexia Retard®, Yantil Retard®, Nucynta ER® CIMA OraGuard™ (en investigación) Vyvanse® Focalin® OxyContin OTR®; Remoxy® (en investigación) Tecnología DeterX® (en investigación)  Tecnología Egalet® INTAC™ (en investigación)
Formas farmacéuticas resistentes al alcohol		
Profármacos		
Geles		
Sólidos		

FDA: *Food and Drug Administration*.

En cursiva: formas farmacéuticas de analgésicos opioídes disuasorias-resistentes al abuso que requieren una estrategia de evaluación y mitigación del riesgo según la FDA; en negrita: formas farmacéuticas disuasorias-resistentes al abuso comercializadas en España.

**Tabla 3**Recomendaciones de la *Food and Drug Administration* para el desarrollo y comercialización de nuevas formas farmacéuticas de analgésicos opioídes disuasorias-resistentes al abuso

Estudio precomercialización y poscomercialización para evaluar el potencial de abuso		
<i>Estudios precomercialización</i>		
Categoría 1 Estudios de manipulación <i>in vitro</i> y extracción	Extractabilidad y solubilidad	
Categoría 2 Estudios farmacocinéticos	$C_{\text{máx}}$ , $T_{\text{máx}}$ , AUC, $T_{1/2}$	
Categoría 3 Estudios clínicos de potencial de abuso		Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado con un comparador positivo
<i>Estudios poscomercialización</i>		
Estudios epidemiológicos, bases de datos, sistemas de farmacovigilancia, estadísticas, encuestas, etc.		
Advertencias incluidas en la ficha técnica sobre el potencial de abuso de las nuevas formas farmacéuticas disuasorias-resistentes al abuso según los datos de los estudios disponibles		
Nivel de advertencia	Advertencia	
Nivel 1	El producto está formulado con barreras fisicoquímicas para reducir el abuso	
Nivel 2	El producto reduce o bloquea el efecto del fármaco cuando es manipulado	
Nivel 3	El producto reduce significativamente el potencial de abuso	
Nivel 4	El producto ha demostrado reducir el abuso	

adictiva. Para ello se requiere, además de la evaluación preclínica del potencial de abuso y dependencia<sup>34,35</sup>, la realización de diferentes estudios experimentales específicos en animales y fundamentalmente en humanos, tal como recomiendan las guías publicadas por la FDA<sup>20</sup> y Canadá<sup>36</sup>. Actualmente no existe un documento oficial equivalente de la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*) para evaluación en humanos. Los estudios previos a la comercialización son muchas veces insuficientes y son necesarios estudios epidemiológicos, registros de datos, estudios de utilización de medicamentos y de coste-efectividad de las formas farmacéuticas poscomercialización para demostrar que su prescripción se relaciona con una disminución real del abuso y la dependencia<sup>37</sup>. En la tabla 3 se

encuentran los estudios necesarios, según la FDA, para evaluar el potencial de abuso de las nuevas formas disuasorias del abuso<sup>20,22</sup>.

## Conclusiones

El abuso y la dependencia pueden ser RAM que deben tenerse en cuenta cuando se prescriben algunos psicofármacos. Entre las estrategias preventivas para reducir o mitigar la posibilidad de abuso de medicamentos se incluyen la regulación de la prescripción, el control clínico de los pacientes y, finalmente, la posibilidad de uso de formas farmacéuticas disuasorias-resistentes al abuso. La mejor solución posiblemente pasa por el uso inteligente de todas ellas.

## Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España ([www.se-fc.org/icbdigital](http://www.se-fc.org/icbdigital)).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grünenthal España, Gilead Sciences, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

## Financiación

Realizado en parte con ayudas del Instituto de Salud Carlos III-FIS-FEDER (Red de Trastornos Adictivos, RD12/0028/0009). Clara Pérez-Mañá es beneficiaria de un contrato Río Hortega (Instituto de Salud Carlos III, CM12/00085), Esther Papaseit es beneficiaria de un contrato Jordi Gras (Parc de Salut Mar, FIMIM).

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses respecto a las formas farmacéuticas especificadas en el artículo.

## Bibliografía

- Boletín Oficial del Estado. Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 177, de 25 de julio de 2013.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013.
- European Medicine Agency (EMA). A guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) September 2009. Product information: Regulatory and procedural guidance [consultado 25 Jul 2013]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smfp\\_guideline\\_rev2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smfp_guideline_rev2_en.pdf)
- Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Labeling for human prescription drug and biological products—Implementing the PLR content and format requirements. February 2013 [consultado 25 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075082.pdf>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Glosario de términos de alcohol y drogas 1994 [consultado 25 Jul 2013]. Disponible en: [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/lexicon\\_alcohol\\_drugs\\_spanish.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/lexicon_alcohol_drugs_spanish.pdf)
- Clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) [consultado 25 Jun 2013]. Disponible en: <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/>
- Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR). Trastornos relacionados con sustancias [consultado 25 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.uv.es/~choliz/DSMIVadicciones.pdf>
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). Los medicamentos de prescripción: Abuso y adicción [consultado 24 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/rrprescription.pdf>
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) 2013. Substance-related and addictive disorders [consultado 25 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.dsm5.org/Documents/Substance%20Use%20Disorder%20Fact%20Sheet.pdf>
- Moorman-Li R, Motycka CA, Inge LD, Congdon JM, Hobson S, Pokropski B. A review of abuse-deterrent opioids for chronic nonmalignant pain. *PT*. 2012;37:412-8.
- Gudin JA. Assessment of extended-release opioid analgesics for the treatment of chronic pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2013;27:49-61.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). Topics in brief: Drug abuse prevention [consultado 23 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/publications/topics-in-brief/drug-abuse-prevention>
- Drug prevention & drug education [consultado 24 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.narconon.org/drug-education/>
- Alliance of States with Prescription Monitoring Programs [consultado 26 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.pmpalliance.org/>
- Burillo-Putze G, Aldea-Perona A, Rodríguez-Jiménez C, García-Sáiz M, Climent B, Dueñas A, et al. [Emergent drugs (II): The Pharming phenomenon]. An Sist Sanit Navar. 2013;36:99-114.
- Kirsh K, Peppin J, Coleman J. Characterization of prescription opioid abuse in the United States: Focus on route of administration. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2012;26:348-61.
- Murri N. Abuse-deterrent dosage formulations [consultado 24 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/761092>
- Food and Drug Administration (FDA). Opioid drugs and risk evaluation and mitigation strategies (REMS) [consultado 24 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm163647.htm>
- Food and Drug Administration (FDA). Risk evaluation and mitigation strategy (REMS) for extended-release and long-acting opioids [consultado 24 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm163647.htm>
- U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Assessment of abuse potential of drugs. Draft Guidance January 2010 [consultado 24 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM198650.pdf>
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1194/2011, de 19 de agosto, por el que se establece el procedimiento para que una sustancia sea considerada estupefaciente en el ámbito nacional. BOE núm 202, de 23/08/2011.
- U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical medical guidance for industry abuse-deterrent opioids - Evaluation and labeling. Draft Guidance January 2013 [consultado 24 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM334743.pdf>
- Raffa RB, Pergolizzi Jr JV, Muniz E, Taylor Jr R, Pergolizzi J. Designing opioids that deter abuse. *Pain Res Treat*. 2012;2012:282981.
- Cogan P. Deterrents to narcotic abuse: A review of mechanism and clinical application. *PharmaNote*. 2013;2:8. Disponible en: <http://cogn13.cop.ul.edu/doty/pep/pharmanote/January2013.pdf>
- Webster L, St Marie B, McCarberg B, Passik SD, Panchal SJ, Voth E. Current status and evolving role of abuse-deterrent opioids in managing patients with chronic pain. *J Opioid Manag*. 2011;7:235-45.
- Lourenco LM, Matthews M, Jamison RN. Abuse-deterrent and tamper-resistant opioids: How valuable are novel formulations in thwarting non-medical use? *Expert Opin Drug Deliv*. 2013;10:229-40.
- Budman SH, Grimes Serrano JM, Butler SF. Can abuse deterrent formulations make a difference? Expectation and speculation. *Harm Reduct J*. 2009;6:8.
- Katz N. Abuse-deterrent opioid formulations: Are they a pipe dream? *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10:11-8.
- Stanos SP, Bruckenthal P, Barkin RL. Strategies to reduce the tampering and subsequent abuse of long-acting opioids: Potential risks and benefits of formulations with physical or pharmacologic deterrents to tampering. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:683-94.
- Suné JM, Bel E. Nuevas aportaciones galénicas a las formas galénicas de administración. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. Fundación Promedic. 2002;31-48.
- Especialidades farmacéuticas orales de liberación modificada. Boletín de Información Terapéutica. 2002;1:41-4.
- Romach MK, Schoedel KA, Sellers EM. Update on tamper-resistant drug formulations. *Drug Alcohol Depend*. 2013;130:13-23.
- Mastropietro DJ, Omidian H. Current approaches in tamper-resistant and abuse-deterrent formulations. *Drug Dev Ind Pharm*. 2013;39:611-24.
- Food and Drug Administration. ICH Harmonised Tripartite Guideline. M3(R2) nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals [consultado 10 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129524.pdf>
- European Medicines Agency. Guideline on the non-clinical investigation of the dependence potential of medicinal products [consultado 10 Sep 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003360.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003360.pdf)
- Health Canada Release of final Health Canada document: Clinical assessment of abuse liability for drugs with central nervous system activity [consultado 24 Jul 2013]. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpb-dgpsa/pdf/prodpharma/abuse\\_liability\\_abusif\\_usage\\_clin-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpb-dgpsa/pdf/prodpharma/abuse_liability_abusif_usage_clin-eng.pdf)
- Roset PN, Farré M, Poudevila S, Abanades S, Camí J. Evaluación experimental del potencial de abuso en humanos. En: De Felipe C, editor. Aspectos básicos y clínicos sobre la neurobiología de la adicción. Monografías Dr. Antonio Esteve 31. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve; 2003. p. 99-108.

## revisiones bibliográficas

### metodología

- Djulbegovic B, Hozo I, Ionnidis JPA. Improving the Drug Development Process. More Not Less Randomized Trials. *JAMA* 2014;311:355-6.

Artículo de opinión donde se plantea la necesidad de incluir más ensayos aleatorizados tanto en la etapa preclínica de desarrollo de nuevas moléculas, como en las Fases I y II de la etapa de desarrollo clínico. La incorporación de ensayos aleatorizados controlados en fases tempranas del desarrollo de los medicamentos podría ayudar a detectar de forma más eficiente tratamientos inefectivos o perjudiciales; así como evitar el abandono de algunos tratamientos potencialmente útiles.

### bioética

- Rahul K. Nayak, Steven D. Pearson, Franklin G. Miller. Cost-Related Motivations for Conducting Research. Participants Should Be Informed. *JAMA*. Published online March 10, 2014. doi:10.1001/jama.2014.1821.

Si el motivo de realizar un ensayo clínico es la diferencia del coste de los medicamentos evaluados ¿debería explicarse en la hoja de información al paciente (HIP)?. El ensayo clínico CATT comparó el efecto de ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Bevacizumab no tiene la indicación aprobada para usarse en la DMAE, a diferencia de ranibizumab, que se desarrolló como una modificación de bevacizumab para usarse de manera específica como indicación oftalmológica. Ranibizumab es 40 veces más caro que bevacizumab. El ensayo clínico CATT tenía como objetivo comparar el efecto de ambos medicamentos, pero el motivo de realizar el ensayo era la tremenda diferencia de coste de ambos medicamentos. En la HIP del estudio CATT se describió el coste de ambos medicamentos pero no quedaba claro que esta diferencia de coste contribuía de manera significativa a querer realizar el ensayo. Los autores argumentan que las HIP sí deberían incluir este tipo de información, y proponen un párrafo que se podría haber incluido en el ensayo CATT.

- Drazen JM. Open data. *N Engl J Med* 2014;370:662.

Drazen, ex-director del NEJM, resume en la frase siguiente, en la que se aprecia la influencia de los valores del individualismo y del mercado, los argumentos de los partidarios y detractores de obligar a compartir los resultados de los ensayos clínicos:

“Los partidarios del acceso libre a los datos argumentan que los resultados del ensayo deben estar disponibles para cualquiera en el momento que se publica el primer informe o incluso antes. Otros argumentan que para mantener un incentivo para que los investigadores prosigan con la investigación clínica y para dar a los que obtuvieron los resultados una oportunidad de publicar informes adicionales, debería haber un período de acceso exclusivo a la información para los que obtuvieron los resultados. Puesto que estos investigadores siempre podrían ponerse de acuerdo para colaborar con otros que no participaron en el ensayo para utilizar los resultados, habría un período definido durante el cual los resultados sólo estarían disponibles para los investigadores que habían obtenido originalmente los resultados.”

Como se ve, los argumentos no giran alrededor de los intereses de los pacientes.

- Watson R. EU nations approve law to bring transparency to clinical trials. *BMJ* 2014;348:1.

Los gobiernos de la UE han dado su apoyo a la nueva legislación europea sobre ensayos clínicos. Se asegurará que todos los ensayos sean registrados en una sola base de datos y que sus resultados se publiquen.

Se dice que la legislación vigente hasta ahora es demasiado burocrática y ha dado lugar a una fuerte disminución del número de ensayos clínicos realizados en la UE.

---

**Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez.** *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*  
**Pilar Hereu.** *Servei de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge*

## noticias

### **Logotipo para la venta “on-line” de medicamentos no sujetos a prescripción médica**

El Gobierno aprobó el pasado mes de noviembre la nueva normativa sobre la venta de fármacos “on-line” para adaptarla a las disposiciones de la Unión Europea. Se trata del Real Decreto 870/2013, del 8 de noviembre, por el que se regula la venta a distancia al público, a través de sitios web, de medicamentos de uso humano no sujetos a prescripción médica.

Esta disposición persigue un doble objetivo: proporcionar un marco normativo para que la venta legal de medicamentos de uso humano elaborados industrialmente no sujetos a prescripción a través de internet se haga con las necesarias garantías sanitarias, así como permitir a los ciudadanos identificar más fácilmente los sitios web que venden legalmente medicamentos.

Para distinguir estos sitios web se creará un logotipo que deberá figurar en todas las webs de las farmacias que quieran vender medicamentos por Internet. Está previsto que el logotipo esté listo antes de verano. Una vez obtenido el logotipo se abrirá un plazo de un año para poner en marcha las páginas web de las farmacias que deseen vender fármacos sin receta a través de Internet.

### **Publicación de “Luces y sombras en la investigación clínica”**

Esta obra colectiva, en la que han participado diversos farmacólogos clínicos, explora no solo lo mucho que de positivo (las luces) tiene la investigación clínica, cómo se realiza, qué problemas encuentra y qué soluciones se plantean, sino también algunos aspectos negativos (las sombras) que la comunidad científica ha sido, hasta la fecha, incapaz de impedir que se produzcan. Los editores son Rafael Dal-Ré, Xavier Carné y Diego Gracia. El libro ha sido publicado por la editorial Triacastela, con el apoyo de la Fundación Víctor Grífols i Lucas.

La versión en formato digital del libro por capítulos es accesible on-line a través de este enlace:  
[http://www.fundaciongrifols.org/portal/es/2/163982/ctnt/dD10/\\_/\\_92th/05-Luces-y-sombras-en-la-investigación-cl%C3%ADnica.html](http://www.fundaciongrifols.org/portal/es/2/163982/ctnt/dD10/_/_92th/05-Luces-y-sombras-en-la-investigación-cl%C3%ADnica.html)

### **Posición de la SEFC y la FACME ante la legalización de los productos homeopáticos como medicamentos de venta en farmacias**

La Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) y la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME) han hecho público un documento en que se posicionan ante las noticias, de que el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad está ultimando una Orden Ministerial que regulará la comercialización de los productos homeopáticos en España. El documento ha tenido difusión en medios de comunicación profesionales y se puede encontrar en la página web de la sociedad (<http://www.se-fc.org/>).

próximo número

nº 89  
mayo-junio de 2014

---