

Boletín Fármacos: *Prescripción, Farmacia y Utilización*

*Boletín electrónico para fomentar
el acceso y el uso adecuado de medicamentos*
<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>



Volumen 25, número 1 , febrero 2022



Boletín Fármacos es un boletín electrónico de la **organización Salud y Fármacos** que se publica cuatro veces al año: el último día de cada uno de los siguientes meses: febrero, mayo, agosto y noviembre.

Editores

Núria Homedes Beguer, EE.UU.
Antonio Ugalde, EE.UU.

Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Steven Orozco, Colombia
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE. UU
Enrique Muñoz Soler, España
Antonio Ugalde, EE.UU.

María Cristina Latorre, Colombia
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Albin Chaves, Costa Rica
Hernán Collado, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Rogelio Fernandez, México
Albert Figueras, España
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Eduardo Hernández, México
Luis Justo, Argentina
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Duilio Fuentes, Perú
Benito Marchand, Ecuador
Gabriela Minaya, Perú
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Xavier Seuba, España
Federico Tobar, Panamá
Francisco Rossi, Colombia

Boletín Fármacos solicita comunicaciones, noticias, y artículos de investigación sobre cualquier tema relacionado con el acceso y uso de medicamentos; incluyendo temas de farmacovigilancia; políticas de medicamentos; ensayos clínicos; ética y medicamentos; dispensación y farmacia; comportamiento de la industria; prácticas recomendables y prácticas cuestionadas de uso y promoción de medicamentos. También publica noticias sobre congresos y talleres que se vayan a celebrar o se hayan celebrado sobre el uso adecuado de medicamentos. *Boletín Fármacos* incluye una sección en la que se presentan síntesis de artículos publicados sobre estos temas y una sección bibliográfica de libros.

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Antonio Ugalde, 1808 Gelincliff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999079

Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Investigaciones

Estudios farmacoepidemiológicos de las dispensaciones a pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles en centros de atención primaria de la salud de Godoy Cruz, Mendoza (Argentina) Palomo VB, Manucha W, Giraudo E, Calderón CP	1
Litio y suicidio. Se cuestiona el litio como tratamiento preventivo de la reincidencia de actos suicidas Katz Ira R Comentado por Martínez-Granados F, Marín-Pradenas S, Pol-Yanguas E	7
Para proveer mejor atención evite prescribir estos medicamentos Rev Prescrire 2021; 41 (458): 935-947.	12
Medicamentos y Embarazo Fundación Femeba	16
El Libro Verde de los Medicamentos Carlos Durán, octubre 2021	16
Recomendaciones discordantes e inapropiadas en guías de consenso y basadas en la evidencia: análisis empírico Yao L, Ahmed MM, Guyatt GH, Yan P, Hui X, Wang Q et al.	17
Información sobre la supervivencia global en los productos oncológicos aprobados por la FDA Salud y Fármacos	18

Novedades sobre el COVID

Transparencia de los ensayos de la vacuna covid-19: decisiones sin datos Tanveer S, Rowhani-Farid A, Hong K, et al	19
La guía viva de la OMS: Fármacos para prevenir, tratar y manejar la covid-19 WHO	21
COVID-19: OMS desaconseja el uso de plasma de convalescientes DW	22
Recomendaciones conjuntas de la EMA y el ECDC sobre vacunación heteróloga frente a la covid-19 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	22
Actualización de las terapias farmacológicas para covid-19 Fundación FEMEBA, Proyecto DIME, Universidad Nacional de Colombia	24
Controversias actuales alrededor de las vacunas contra SARS-CoV-2: efectividad, dosis diferidas, esquemas heterólogos y tercera dosis Fundación Femeba	24
Actualización sobre el coronavirus (covid-19): La FDA limita el uso de ciertos anticuerpos monoclonales para tratar el covid-19 debido a la variante ómicron FDA	25
Según los expertos, los beneficios de la vacuna covid-19 se han exagerado x ensayos clínicos Maryanne Demasi	25
Advierten sobre potenciales riesgos del uso de la píldora de Merck contra el covid en embarazadas Benjamin Mueller	27
Advierten de graves efectos de la píldora de Pfizer José A. Chozas	29

Innovación

La OMS recomienda una innovadora vacuna antipalúdica para los niños en riesgo OMS	31
Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración Rev Prescrire 2021; 41 (449): 204-205	32

Profilaxis de preexposición para el VIH (PrEP) Review Prescrire, 2021; 41 (448): 130-131	33
Givosiran (Givlaari ^o) y porfiria hepática aguda Rev Prescrire 2021; 41(450):249	34
Siponimod (Mayzent ^o) y la esclerosis múltiple secundaria progresiva Rev Prescrire 2021; 41(451):338-339	35
Con respecto a la aprobación de la FDA de trilaciclib (Cosela) para el cáncer de pulmón de células pequeñas extendido Kerrington Powell, V Prasad	36
NICE y el inclisiran Salud y Fármacos	37

La Resistencia a los Antibióticos

La siguiente pandemia ya ha empezado: la covid ha acelerado la aparición de superbacterias Manuel Ansede	37
Aumentan las infecciones resistentes a los medicamentos en las Américas debido al mal uso de los antimicrobianos durante la pandemia OPS	40
Aumenta la resistencia a los medicamentos en las infecciones urinarias por lo que hay que escoger bien el tratamiento Pharmacy Practice News	41
Resistencia a antibióticos de relevancia clínica en un hospital de Corrientes Micaela A. Gritti Ma, Melo Favalesso M . Gómez Capará LG, Peichoto ME	42
Consumo de antimicrobianos en farmacias privadas y droguerías brasileñas a la luz del PAN-BR y de la pandemia de covid-19 Caetano MC, Campos MR, Emmerick ICM, Luiza VL	42
Antibióticos de alto consumo en Colombia, excreción en orina y presencia en aguas residuales – una revisión bibliográfica Serna-Galvis EA, Martínez-Mena YL, Porras J, Torres-Palma RA	43
Arcsa impulsa «La Receta se Respeta», en el marco de la Semana de la Concienciación sobre el Uso de Antimicrobianos 2021 Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA-Ecuador)	43
España ultima una red para estrechar la vigilancia de los supermicrobios resistentes a medicamentos Sofía Pérez Mendoza	44

Prescripción

Qué no hacer en el tratamiento del asma. Cadime, 11 de noviembre de 2021	45
Dejar de fumar: la terapia conductual y los medicamentos pueden ayudar Worst Pills, Best Pills Newsletter	46
"Sorprendente" falta de beneficio al agregar palbociclib a la terapia endocrina en cáncer de mama temprano positivo a receptores hormonales Roxanne Nelson	49
Carga anticolinérgica: recomendaciones Boletín Terapéutico Andaluz	49
Tratamiento farmacológico del glaucoma de ángulo abierto: actualización Boletín Terapéutico Andaluz	49
Eficacia y seguridad de los fármacos modificadores de la enfermedad para la osteoartritis de rodilla y cadera: revisión sistemática y metaanálisis en red Yang W, Sun C, He SQ. et al.	50

Medicamentos biológicos en migraña, hiperlipemias y asma INFAC	51
Infecciones cutáneas bacterianas en el adulto Rosa Madrideo Mora, Núria Barriendos	52
Consideraciones de seguridad en la prescripción de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), a través de una revisión de revisiones sistemáticas Olry de Labry Lima A, Salamanca-Fernández E, Alegre del Rey EJ et al.	52
Antipsicóticos para el tratamiento de síntomas del comportamiento en las demencias Cadime	53
Finalización del tratamiento antidepressivo Rev Prescrire	53
Buprenorfina: Comunicación de seguridad - La FDA advierte sobre los problemas dentales de los medicamentos con buprenorfina que se disuelven en la boca para tratar los problemas por consumo de opiáceos y el dolor FDA,	55
Fluconazol: teratogénico, incluso con una sola dosis de 150 mg. Rev Prescrire	56
Fludrocortisona para la hipotensión ortostática Veazie S, Peterson K, Ansari Y et al	57
Añadir ivabradina a la atención habitual de los pacientes con insuficiencia cardíaca: una revisión sistemática con meta-análisis y análisis secuencial de ensayos Maagaard M, Nielsen EE, Sethi NJ, et al.	58
Riesgo de la prescripción de opioides para el manejo del dolor Fajardo Zapata A L, Caicedo Murte N P	59
Oxitocina intranasal en niños y adolescentes con trastorno del espectro autista Sikich L, Kolevzon A, King BH et al	59
Es posible que los médicos sobreprescriban claritromicina para Helicobacter pylori Laird Harrison	60
Suplementos alimenticios: evaluación y control pobre, autorizados con demasiada facilidad y en ocasiones peligrosos Rev Prescrire 2021	60
Estudio descriptivo transversal de los grupos terapéuticos más prescritos en el municipio de Teotitlán de Flores Magón, Oaxaca, México Veronica Castro Bear, Francisco L. Balderas Gómez, Oscar Zuñiga Lemus	61

Farmacia y Dispensación

El apoyo de la dirección impulsa los biosimilares Salud y Fármacos	62
Los farmacéuticos tienen un papel en la deprescripción David Wild	63
Argentina. Las farmacias ya reciben medicamentos vencidos: ¿de qué se trata la campaña? LM Neuquen	64
Salud promueve el fortalecimiento de los Servicios Farmacéuticos en Atención Primaria de la Salud Gobierno de Argentina	65
Costa Rica. Pacientes pueden exigir recetas de medicamentos por nombre genérico desde este viernes Montserrat Cordero Parra	65
EE UU. Las leyes para los intermediarios de medicamentos pronto podrían ser más estrictas Michael Ollove	66

EE UU. Una farmacia de Atlanta pagará US\$4,6 millones para resolver las acusaciones por violar la Ley de Reclamaciones Falsas en relación con los medicamentos magistrales The Atlanta Voice	68
España. Los prospectos de los medicamentos tienen los meses contados. Pablo Linde	69
España. La dispensación colaborativa debe perdurar tras la covid y extenderse a otras CCAA, según los expertos Diario Farma	70
Encuesta a profesionales sanitarios y pacientes sobre el papel del farmacéutico en la Unidad de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas González-Fernández MA, Jiménez-Nácher I, Villamañán-Bueno E, García-Trevijano M, Herrero A.	72
EE UU. Un jurado popular considera a tres grandes cadenas de farmacia responsables de la crisis de opioides en EE UU María Antonia Sánchez-Vallejo	72
México. COFECE multa a empresas y personas físicas por coludirse en el mercado de distribución de medicamentos COFECE	73
México. COFECE ejecuta suspensiones en distribuidoras de medicamentos por colusión	74

Utilización

La adherencia farmacoterapéutica: de la obediencia hacia el conocimiento, la ética y la cultura Francisco Martínez-Granados	75
Cloretilo: la droga por menos de 10 euros que se vende en farmacias y alarma a la Policía Juan Manuel Del Olmo	75
Consumo de benzodiazepinas y fármacos Z en una organización de la seguridad social nacional argentina: ¿uso racional o excesivo? Marín G, Del Mauro J, Marin L et al.	76
Casi una de cada cinco personas con hipertensión toma medicamentos que aumentan la presión arterial Lou N	76
Medicamentos sobrantes y caducados en el hogar ¿su almacenaje y desecho representan un problema de salud pública? Calderón JM, Tarapúes M	77
Perú. Recolecta más de dos toneladas de medicamentos vencidos en todo el país Dirección General de Medicamentos (DIGEMID-Perú)	77

Investigaciones

Estudios farmacoepidemiológicos de las dispensaciones a pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles en centros de atención primaria de la salud de Godoy Cruz, Mendoza (Argentina)

Palomo Viviana Beatriz^a, Manucha Walter^b, Girauo Emiliano^c, Calderón Claudia Patricia^d

a. Droguería Provincial. Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes. Gobierno de Mendoza, Argentina. E-mail: vivianapal@gmail.com

b. Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza, Argentina. E-mail: wmanucha@yahoo.com.ar

c. Farmacología. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, Argentina. E-mail: emigirauo@yahoo.com.ar

d. Farmacología, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, Argentina. E-mail: cpcalderon2000@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3928-2861>.

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: farmacoepidemiología, hipertensión, diabetes mellitus, uso racional de medicamentos, interacciones farmacológicas, uso apropiado de medicamentos, atención primaria, Mendoza, enalapril, insulina, metformina, polifarmacia, polimedicación

Resumen

El objetivo fue realizar un estudio de utilización de medicamentos en pacientes mayores de 15 años con enfermedades crónicas no transmisibles prevalentes que asistieron a Centros de Atención Primaria de la Salud de Godoy Cruz, Mendoza, Argentina. Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal de prescripción-indicación durante dos períodos de 6 meses, uno en el año 2014 y otro en el año 2015. Las enfermedades crónicas no transmisibles más prevalentes fueron hipertensión arterial (14/1000) y diabetes mellitus (9/1000). El grupo etario que más concurrió fue entre 50–64 años. Los medicamentos más dispensados: enalapril (19%); insulina (13%), metformina (11%). Fármacos dispensados por paciente: 1-3 (86%). Fármacos incluidos en la Lista de Medicamentos Esenciales (71%) y Formulario Terapéutico Nacional (89%). Pacientes con potenciales interacciones farmacológicas (67%), graves (19%). La prescripción se consideró adecuada en el 84% de los casos, sin embargo, deben controlarse las interacciones farmacológicas. Los resultados obtenidos permitieron conocer los hábitos prescriptivos.

Introducción

Los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) son aquellos que se ocupan de la comercialización, distribución, prescripción y utilización de los fármacos en una sociedad, con especial énfasis sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas (OMS (1977) [1]. Los objetivos de estos estudios son estudiar cuál y cuantitativamente el consumo de medicamentos, analizar la oferta existente y estudiar los hábitos de prescripción. Se llevan a cabo para obtener información sobre la práctica terapéutica habitual, siendo su principal objetivo conseguir una práctica terapéutica óptima a partir del conocimiento de las condiciones de utilización de los fármacos y el posterior diseño de intervenciones para corregir los problemas identificados [2].

Las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) son enfermedades de larga duración cuya evolución es generalmente lenta. Estas enfermedades representan una verdadera epidemia que va en aumento debido al envejecimiento de la población y los modos de vida actuales, que acentúan el sedentarismo y la mala alimentación [3]. Las ECNT representan la mayor carga de

enfermedad en los países industrializados y un problema de rápido crecimiento en los países subdesarrollados. Son las patologías más comunes, costosas y se ubican entre las más evitables. En gran parte del mundo desarrollado, tres de cada cuatro muertes son causadas principalmente por enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, enfermedad respiratoria crónica y algunos desórdenes músculo-esqueléticos [4].

El origen de las ECNT es multifactorial, involucrando factores ambientales, genéticos, demográficos, socioeconómicos y culturales, entre otros. Existen factores de riesgo (FR) dependientes del estilo de vida, que son modificables, y que se relacionan con la aparición de la ECNT de mayor morbimortalidad. Se estima que más del 80% de las enfermedades cardiovasculares y de la diabetes mellitus (DM) y más de un tercio de los cánceres, podrían prevenirse modificando FR como tabaquismo, alimentación no saludable, inactividad física y consumo elevado de alcohol [5].

Para reducir el impacto de las ECNT en los individuos y en la sociedad, es necesario realizar un enfoque integral incluyendo los sectores de salud, finanzas, transporte, educación, agricultura y planificación, además, se debe invertir en la detección, cribado, tratamiento y al acceso a los cuidados paliativos de las ECNT. Existen intervenciones esenciales de gran impacto a realizarse en Atención Primaria de la Salud (APS) para facilitar la detección temprana y el tratamiento a tiempo [6].

Los medicamentos implican un gasto significativo para el tratamiento de las ECNT, los cuales, pueden además desencadenar consecuencias nocivas como reacciones adversas, el requerimiento de nuevos medicamentos para el tratamiento de las mismas, más consultas, utilización de métodos diagnósticos, internaciones o prolongaciones de las mismas, o inclusive la muerte.

Cuando se consume más de un medicamento, es muy probable que se presente algún tipo de interacción entre ellos. Se conoce como interacción farmacológica (IF) a la modificación del efecto de un fármaco por la acción de otro cuando se administran conjuntamente [7]. Si un paciente toma dos fármacos puede verse aumentado el efecto de uno de ellos, produciendo el aumento de su concentración en el organismo y, por tanto, mayor riesgo de que aparezcan efectos secundarios. A la inversa, si ve su acción disminuida, se puede encontrar falta de utilidad terapéutica. No obstante, las IF pueden ser buscadas para conseguir un mejor efecto terapéutico.

Existen antecedentes de investigaciones previas de nuestro grupo de trabajo sobre EUM en ECNT en pacientes adultos [8,9,10].

El **objetivo** de esta investigación fue analizar la situación farmacoepidemiológica de los pacientes mayores de 15 años, atendidos en Centros de Atención Primaria de la Salud (CAPS) del Área Sanitaria de Godoy Cruz (ASGC), perteneciente al Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes (MSDSyD) del Gobierno de Mendoza, con ECNT de mayor prevalencia, evaluando la racionalidad de las prescripciones, destacando las consecuencias de las mismas cuando son inadecuadas y los efectos que los fármacos pudieran generar, a fin de contribuir con un uso más racional y seguro de los medicamentos, durante dos periodos de 6 meses (marzo a octubre), uno en el año 2014 y otro en el año 2015.

Metodología

La recolección de datos se realizó en los CAPS N° 30 y N° 168 del ASGC. Eran los únicos CAPS que contaban con: Servicio de Farmacia habilitado por la autoridad sanitaria, con un farmacéutico a cargo y con un sistema de registro de dispensa informatizado al momento del estudio, es decir, que todas las recetas dispensadas eran incorporadas a un software en la web (SIDICO-WEB).

Dicho software tiene un módulo de gestión de almacenes para los bienes de consumo. El MSDSyD lo adapta para gestionar los insumos farmacéuticos (medicamentos, productos médicos, etc.) desde la compra hasta la dispensa al paciente, permitiendo realizar la trazabilidad del medicamento por marca, lote y vencimiento, entre otras funciones.

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional y transversal para el total de los pacientes mayores de 15 años que concurren al Servicio de Farmacia de los mencionados CAPS, en dos periodos de 6 meses, desde mayo a octubre, uno en el año 2014 y otro en el año 2015.

Se recolectaron los siguientes datos: número de consultas, edad, sexo, patología principal, comorbilidades y fármacos dispensados.

Se analizaron las dispensaciones de un total de 1097 pacientes con ECNT. **Criterios de inclusión.** Pacientes mayores de 15 años con ECNT que fueron atendidos por un profesional del CAPS y a los que se le dispensaron medicamentos. **Criterios de eliminación.** Pacientes que presentaban datos incompletos como la edad, patología/s y/o tratamientos farmacológicos dispensados y los pacientes que asistieron más de una vez por la misma ECNT. Los criterios de inclusión, exclusión y eliminación se consideraron según Arias-Gómez y col. [11]

Para el análisis se utilizaron: el listado de medicamentos aprobados por el MSDSyD para ser prescriptos en APS, la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10) [12] para la codificación de los diagnósticos presuntivos, la Clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC) [13] para la sistematización de los medicamentos, las estadísticas e información en salud del MSDSyD, para elaborar indicadores de consumo de medicamentos, de prevalencia, entre otros, y el software Sistema de Bienes de Consumo (SIDICO-WEB) para

obtener los datos sobre la dispensación y características de los pacientes.

Los datos se procesaron en planilla Microsoft Excel 2010. Para el análisis estadístico se utilizó Chi cuadrado y se consideró diferencia significativa para $p \leq 0,05$.

Para el cálculo de la prevalencia de las enfermedades se utilizó como denominador el número de consultas de pacientes mayores de 15 años atendidos en los CAPS en el periodo de tiempo estudiado y se expresó por 1000 consultas.

Para el análisis de consumo de medicamentos se calculó el número de Dosis Diaria Definida (DDD), que se define como la dosis promedio de mantenimiento por día en adultos para la indicación principal del principio activo considerado. El número de DDD, en el caso de pacientes crónicos, equivale al número de pacientes en tratamiento con el mismo fármaco por día. Por otro lado, el número de DDD por 1000 habitantes por día (DHD) se utiliza para comparar el consumo de medicamentos en distintos momentos, lugares y poblaciones, tales como distintos centros de salud, regiones, provincias y países [14]. En esta investigación, se adaptó la Dosis Habitante Día (DHD), considerando como denominador el número de consultas de los pacientes mayores de 15 años que habían sido atendidos en los CAPS y no el número de habitantes, para que estuviera en concordancia con el tamaño de la muestra utilizada (DDD por 1.000 consultas).

Además, se analizaron:

Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales (LME) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [15]. Se clasificaron como Incluidos o No Incluidos.

Inclusión en el Formulario Terapéutico Nacional (FTN) de la Confederación Médica de la República Argentina (COMRA) 13° Ed. (2018) [16]. Se clasificaron como Incluidos o No Incluidos.

Valor intrínseco terapéutico potencial de los medicamentos (VITP), según Laporte y Tognoni (1993) [17]. El VITP es la capacidad potencial del medicamento para modificar el curso clínico de una enfermedad o condición, de acuerdo a su eficacia y seguridad, suponiendo que se hiciera de él un uso adecuado en términos de indicación, dosis de administración y consideración de las contraindicaciones y limitaciones de uso. Se clasificaron en las siguientes categorías: medicamentos de **Valor elevado**, fármacos cuya eficacia ha sido demostrada en ensayos clínicos controlados y su uso está justificado en indicaciones definidas y de **Valor terapéutico no elevado**, dentro de los cuales se encuentran medicamentos de **valor relativo**, medicamentos en combinación irracional porque contienen un fármaco de valor elevado y uno o varios de valor dudoso o nulo en una misma forma farmacéutica; **valor dudoso/nulo**, fármacos cuya eficacia terapéutica no ha sido demostrada en ensayos clínicos controlados para las indicaciones anunciadas; **valor inaceptable**, medicamentos en combinación irracional que presentan una relación beneficio/riesgo claramente desfavorable. Se incluyeron dentro de este último grupo a aquellos que, si bien no son combinaciones, implican un riesgo elevado de aparición de reacciones adversas graves al medicamento (RAM).

Clasificación de los medicamentos en vitales, esenciales y no esenciales (VEN). Los medicamentos se clasificaron en vitales, esenciales y no esenciales, según la propuesta realizada por Holloway y col. (2003) [18]. Los **Vitales** pueden, potencialmente, salvar vidas, tienen efectos secundarios significativos graves al cesar el tratamiento y son de gran importancia para la salud pública. Los **Esenciales**, son medicamentos eficaces para tratar enfermedades menos graves pero importantes. Los **No esenciales** se utilizan para enfermedades menores o de resolución espontánea, son de eficacia cuestionable, de costo alto en relación con su ventaja terapéutica marginal y todos los medicamentos de este grupo han sido eliminados de la LME.

Grado de adecuación del tratamiento indicado a cada paciente. Los medicamentos se clasificaron según el criterio expuesto por González-Juanatey y col. [19] en las siguientes categorías: **Adecuado**, si al menos uno de los fármacos estaba indicado y no había ninguno contraindicado. **Intermedio**, si los fármacos presentaban un perfil neutro o indiferente. **No adecuado**, si alguno de los fármacos estaba contraindicado en el paciente en cuestión. Es probable que en esta clasificación pueda existir una sobreestimación en alguna de las categorías.

Interacciones farmacológicas. Se determinaron las potenciales interacciones farmacológicas (IF) según Stockley, 2009 y Meyler's Side Effects of Drugs, 2006 [7,20]. Las mismas se clasificaron según su gravedad en leves, moderadas y graves, considerando **graves** a aquellas IF que pueden poner en peligro la vida del paciente o provocar un daño permanente, **moderadas** cuando pueden provocar el deterioro del estado clínico del paciente, lo que puede requerir algún tratamiento, prolongar la estancia hospitalaria o producir el ingreso hospitalario, y **leves** cuando la IF tiene poca repercusión clínica, con efectos poco molestos o desapercibidos, y que no suelen requerir tratamiento adicional.

Resguardos éticos. En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos de los pacientes y profesionales de la salud involucrados en este estudio. Las autoridades de los dos CAPS autorizaron la obtención de los mismos.

Resultados y discusión

Distribución de acuerdo al sexo. De los 1097 pacientes estudiados con ECNT que concurrieron a la consulta médica, el 62% (678) fueron del sexo femenino y el 38% (419) del sexo masculino. Se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos (χ^2 : $p < 0,0001$). Estos resultados concuerdan con otras investigaciones donde se observa una mayor demanda sanitaria de la población femenina, la que a su vez depende de factores como la edad, la localidad de procedencia y el origen de la solicitud de asistencia (Rosa-Jiménez; 2005) [21].

Distribución de acuerdo a la edad. Del total de los pacientes estudiados el grupo etario que concurrió con más frecuencia fue el comprendido entre los 50 y 64 años con el 54%. En dicho grupo, el sexo femenino representó el 65%. El rango etario que siguió fue el de 20 a 49 años con 30% del total y dentro del mismo, el sexo femenino representó el 58%. El grupo de 65 años o más representó el 15%, el sexo femenino en este grupo etario fue del 65%.

Distribución según patologías prevalentes. En el Cuadro 1 se encuentran registradas las patologías prevalentes. Dentro de ellas se pueden mencionar: HTA, ansiedad, DM, gastritis, depresión, hipotiroidismo y epilepsia.

Cuadro 1. Patologías prevalentes que se registraron en los CAPS analizados

Patologías	Prevalencia
Hipertensión Arterial	14
Ansiedad	10
Diabetes Mellitus	9
Gastritis	5
Depresión	2
Hipotiroidismo	2
Epilepsia	1

Nota: Se encontró diferencia significativa en la prevalencia de las mismas (χ^2 : $p < 0,05$).

Se obtuvo una prevalencia para HTA de 14/1000, para ansiedad de 10/1000 y para DM de 9/1000 consultas. No se tuvieron en cuenta aquellas patologías que presentaron una prevalencia menor de 1/1000 consultas.

Además, se calculó la frecuencia por tipo de enfermedad en el número total de pacientes estudiados (1097) surgiendo que el 47% de los pacientes padecían HTA, 34% ansiedad, 31% DM, 18% gastritis, entre otras, es importante destacar que solamente el 20% de los pacientes padecía una patología y el 80% restante presentó más de una comorbilidad. En el caso de los hipertensos el 32% tenía como comorbilidad DM y el 23% ansiedad. En el caso de los pacientes con DM el 10% tenía como comorbilidad ansiedad.

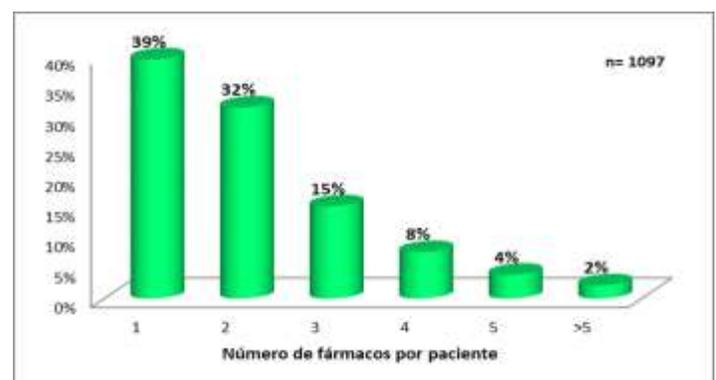


Figura 1. Número de fármacos dispensados por paciente. Número de fármacos dispensados simultáneamente en pacientes > 15 años expresado en porcentaje. Se dispuso 1 fármaco al 39% de los pacientes, 2 fármacos al 32%, 3 fármacos al 15%, y 4 o más fármacos al 14% restante. Se detectaron diferencias significativas (χ^2 : $p < 0,0001$) cuando se compararon en forma agrupada de 1 a 3 fármacos con 4 o más fármacos.

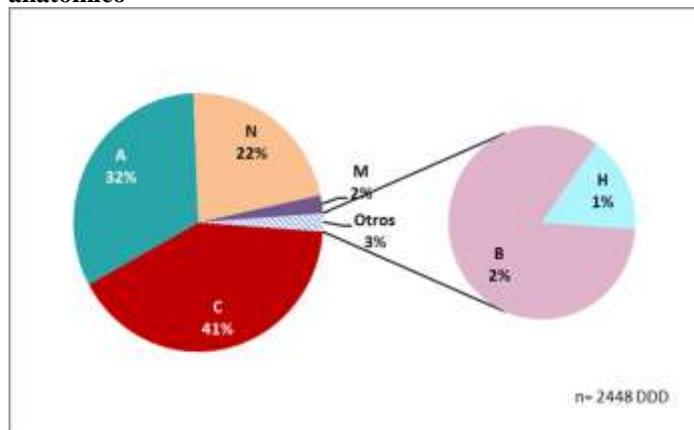
Número de fármacos dispensados por paciente. Si bien existen numerosos criterios para decidir la existencia o no de polimedicación, en este caso se distribuyeron las dispensaciones

en dos grupos: de 1 a 3 fármacos y de 4 o más fármacos, considerando que en el primer grupo no existe polimedicación, pero en el segundo sí. El número de fármacos dispensados en forma simultánea se encuentra representado en la Figura 1. La dispensación registrada indica que el 86% de los pacientes recibieron entre 1 a 3 fármacos en forma simultánea. Se puede observar que al 39% de los pacientes se le dispensó 1 fármaco y dentro de los mismos, el 58% fueron de sexo femenino. Al 47% se le dispensaron de 2 a 3 fármacos y dentro de este rango el sexo femenino representó el 65% con respecto al sexo masculino, finalmente al 14% restante se le dispensaron 4 o más fármacos, predominando el sexo femenino con el 70%.

Distribución de consumo por DDD y DHD. Se estudiaron los 45 monofármacos que fueron más frecuentemente dispensados para el tratamiento de las patologías prevalentes estudiadas.

El consumo total de los monofármacos estudiados fue de 2.448 DDD, el mismo se distribuyó por grupo anatómico de la siguiente manera: Sistema Cardiovascular (**C**) 41% (1.002 DDD), Aparato Digestivo y Metabolismo (**A**) 32% (787 DDD), Sistema Nervioso (**N**) 22% (546 DDD), Sistema Músculo-Esquelético (**M**) 2,3% (56 DDD), Sangre y Órganos Hematopoyéticos (**B**) 1,9% (44 DDD), Preparaciones Hormonales Sistémicas, excluidas Insulinas y Hormonas Sexuales (**H**) el 0,4% (13 DDD). Por lo tanto, se observa que los grupos **C**, **A**, **N** representaron el 95% de las DDD dispensadas (Figura 2).

Figura 2. Distribución de consumo de fármacos por grupo anatómico



C: Sistema Cardiovascular; **A:** Aparato Digestivo y Metabolismo; **N:** Sistema Nervioso; **M:** Sistema Músculo-Esquelético; **B:** Sangre y Órganos Hematopoyéticos; **H:** Preparaciones Hormonales Sistémicas, excluidas Insulinas y Hormonas Sexuales; **R:** Sistema Respiratorio.

Los grupos **C**, **A**, **N** representaron el 41%, el 32% y el 22%, respectivamente, es decir que el 95% de las DHD dispensadas estuvieron distribuidas en estos 3 grupos.

En el Cuadro 2 se detalla el consumo de fármacos en N° de DDD y de DHD, se encuentra en primer lugar el enalapril (453 DDD), seguido por insulina (311 DDD), metformina (273 DDD), amlodipina (216 DDD), alprazolam (174 DDD) y losartán (154 DDD). Respecto a la Dosis Habitante Día (DHD) se interpreta que a 13 de cada 1.000 pacientes que consultaron se les dispensaron 10 mg de enalapril por día. Para el caso de insulina, 9/1.000 recibieron 40 UI de insulina por día, a 7/1.000 se les dispensaron 2.000 mg de metformina por día, a 6/1.000 se les dispensaron 5 mg de amlodipina por día y 5/1.000 recibieron 1

dosis diaria de 1 mg de alprazolam, por citar algunos ejemplos.

Cuadro 2. Distribución de la dispensación de monofármacos por DDD y DHD

Monofármacos	DDD	DHD
Enalapril	453	12
Insulina*	311	9
Metformina	273	7
Amlodipina	216	6
Alprazolam	174	5
Losartán	154	4
Fluoxetina	106	3
Omeprazol	96	3
Ranitidina	78	2
Clonazepam	74	2
Paroxetina	62	2
Atorvastatina	52	1
Espironolactona	47	1
Furosemida	38	1
Ácido acetilsalicílico	37	1

Se encontraron diferencias significativas

en el N° de DDD (χ^2 : $p < 0,0001$), en cambio, en el N° de DHD no existió diferencia significativa (χ^2 : $p = n.s.$).

(*). Insulina se consideró en ml. No se listaron los fármacos con DHD menor a 1.

Clasificación según su Inclusión en la LME. Se puede observar que el 71% (33) de los medicamentos dispensados figuraban en la LME, mientras que el 29% (12) no se incluían en la misma, tales como glibenclamida para pacientes mayores de 60 años, atenolol, atorvastatina, alendronato, alprazolam, sertralina, paroxetina, levomepromazina, venlafaxina, diclofenac, acenocumarol y zolpidem.

Clasificación según su Inclusión en el FTN. Se observa que 40 medicamentos dispensados (89%) figuraban en el FTN, mientras que el 11% (5) restante no, dentro de estos últimos podemos mencionar: atorvastatina, alprazolam, paroxetina, venlafaxina y zolpidem.

Clasificación según Valor intrínseco terapéutico potencial de los medicamentos (VITP). Los 45 fármacos que fueron dispensados se clasificaron como de “valor elevado”.

Clasificación en Vitales, Esenciales y No Esenciales (VEN). Se determinó que, de los 45 fármacos estudiados, se clasificaron como vitales el 53%, como esenciales el 40% y como no esenciales el 7%.

Clasificación según el grado de adecuación de la prescripción. El 83% de las prescripciones se clasificaron como adecuadas, el 16% como no adecuadas y el 1% indiferente.

Interacciones farmacológicas (IF). Al analizar las prescripciones realizadas a los 1.097 pacientes estudiados, se determinó que 740 (67%) de los mismos estuvieron expuestos a una posible IF, de las cuales el 55% (407) fueron del sexo femenino y el 45% (333) del sexo masculino. Existen diferencias significativas entre ambos sexos (χ^2 : $p \leq 0.05$).

De acuerdo a la importancia clínica se analizaron 60 potenciales IF y se clasificaron en: moderadas el 52% (31), graves el 36%

(22) y leves el 12% (7). Existen diferencias significativas (χ^2 : $p < 0,02$).

En la Figura 3 se pueden observar las potenciales IF graves más frecuentes por número de pacientes, dentro de ellas se destacó: Enalapril + AINES + diurético (35), clasificada como grave porque los AINES antagonizan el efecto hipotensor y aumentan el riesgo de lesión renal, entre otras.

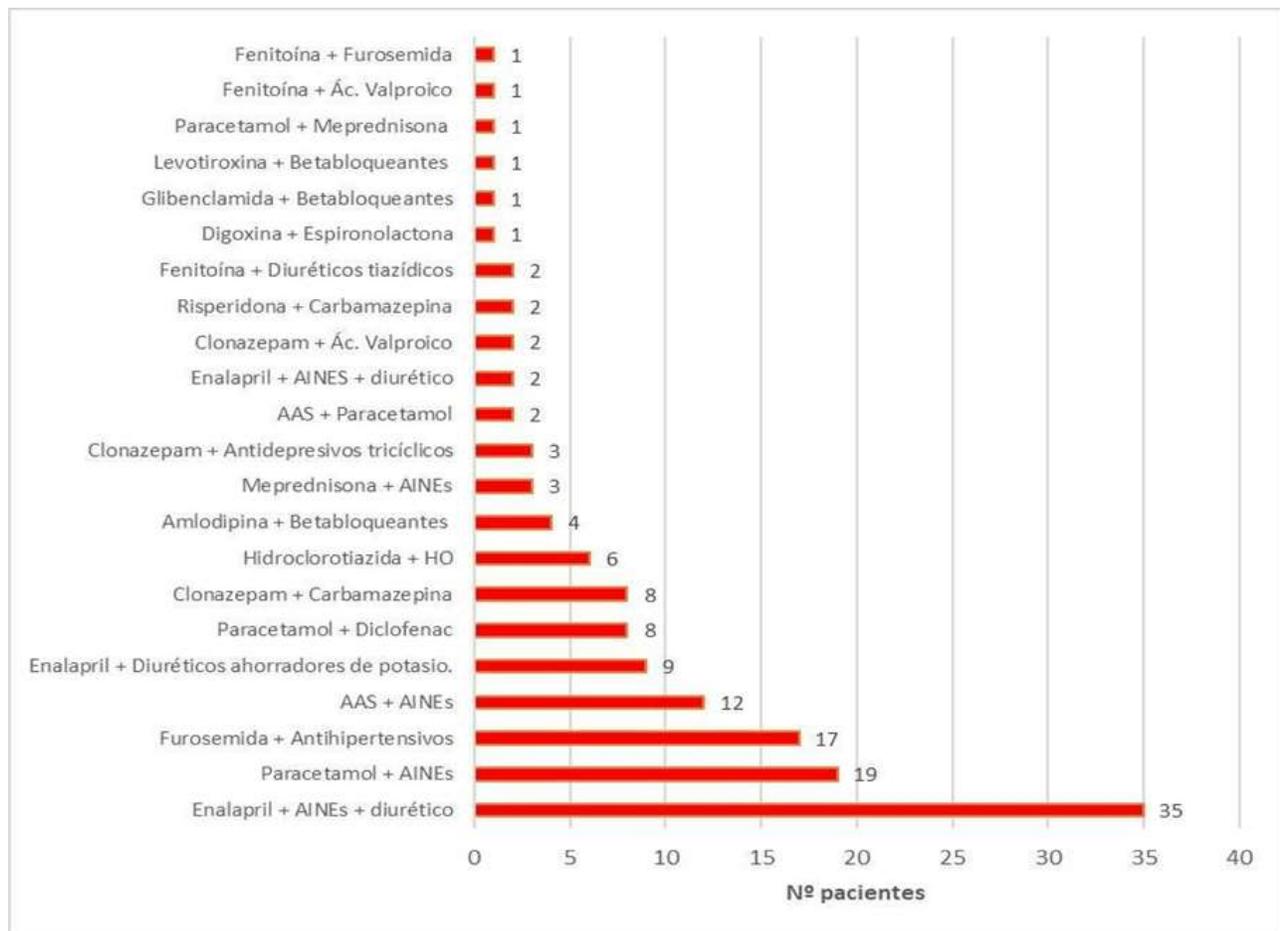


Figura 3. Frecuencia de las potenciales IF clasificadas como graves por número de paciente. De los 140 pacientes con IF potenciales, clasificadas como graves, se observa que la combinación enalapril más AINES y diuréticos la presentaron 35 pacientes, es decir el 25% de estos pacientes. Se encontraron diferencias significativas (χ^2 : $p < 0,05$).

AINES: antiinflamatorios no esteroideos; AAS: ácido acetilsalicílico; HO: hipoglucemiantes orales.

De los 740 pacientes con potenciales IF se encontraron: 140 pacientes con IF potenciales graves, de las cuales 101 (72%) fueron del sexo femenino y 39 (28%) del sexo masculino; 347 pacientes con IF potenciales moderadas, de las cuales 202 (58%) fueron del sexo femenino y 145 (42%) del sexo masculino. Las IF potenciales leves se presentaron en 253 pacientes de los cuales 115 (45%) fueron del sexo femenino y 138 (55%) del sexo masculino.

Conclusiones

1. Las enfermedades crónicas no transmisibles más prevalentes fueron HTA y DM.

2. Las mujeres fueron las que más asistieron a los CAPS y a las que se le dispensaron más fármacos en forma concomitante, sin embargo, la mayor prevalencia de ECNT, tanto para HTA como para DM, fue para el sexo masculino.

3. El grupo etario con ECNT que más concurrió a los CAPS fue entre los 50-64 años.

4. Los fármacos más utilizados correspondieron en orden decreciente, a los siguientes grupos anatómicos: Aparato Cardiovascular, Aparato Digestivo y Metabolismo, Sistema Nervioso y Sistema Músculo Esquelético.

5. A la mayor parte de los pacientes se les dispensaron entre 1 y 3 fármacos, mientras que en el resto de los pacientes se detectó polimedicación. Teniendo en cuenta el sexo, al femenino se le dispensaron más medicamentos.

6. Las benzodiacepinas alprazolam y clonazepam fueron dispensadas únicamente para el diagnóstico de ansiedad, término demasiado amplio, sin límites claros entre lo fisiológico y lo

patológico, que en la mayoría de los casos refleja un trastorno y no una patología. Este es un tema que debe analizarse en profundidad porque no son esenciales en las enfermedades crónicas y no están exentos de eventos adversos graves, sobre todo en los pacientes ancianos.

7. Los fármacos más utilizados se encontraban en las últimas actualizaciones de la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS y del Formulario Terapéutico Nacional de la COMRA. Los mismos son considerados como vitales y esenciales según la Clasificación VEN (OMS) y corresponden a medicamentos de valor intrínseco terapéutico potencial elevado. Estos indicadores permitieron determinar que la calidad de las prescripciones fue adecuada.

8. La mitad de los pacientes, aproximadamente, estuvieron expuestos a una potencial IF, prevaleciendo las IF moderadas, seguidas por las IF graves. El sexo femenino fue el más expuesto a las mismas. Es preocupante que, a pesar de que las IF son en su mayoría evitables, en muchos casos se desconocen o se minimizan sus consecuencias. El farmacéutico debe participar en forma activa en su prevención, porque es el que puede detectarlas y prevenirlas antes y durante la dispensación.

9. Los resultados obtenidos confirman la utilidad de los EUM para conocer las patologías que presenta una determinada población, el tipo y cantidad de medicamentos que consumen en un momento determinado y permiten detectar los problemas de salud pública que puede desencadenar el uso inapropiado de los medicamentos en grandes poblaciones.

10. Los EUM son útiles para la generación de conocimiento basado en evidencia científica, con la premisa de la acción y la ejecución de intervenciones que generen cambios en la calidad de vida de la población.

Limitaciones de este estudio

Es probable que exista una sobreestimación en alguna de las categorías correspondientes al grado de adecuación del tratamiento.

Es probable que el consumo de clonazepam en DDD haya sido subestimado, debido a que el consumo principal en Argentina es como ansiolítico y no como anticonvulsivante.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Proyecto de Ciencia y Tecnología PROICO 02-0420 dirigido por la Dra. Claudia Patricia Calderón de la Universidad Nacional de San Luis, Argentina.

Referencias

- Organización Mundial de la Salud (1977). Selección de Medicamentos Esenciales: Informe de un Comité de Expertos de la OMS. Serie de Informes Técnicos; N° 615, 40 pág. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js20185es/>
- Altamiras J, Bautista J, Puigventós (1993). Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. Pág. 541-573. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap29.pdf>
- Ministerio de Salud de la Nación (2017). Manual para el cuidado de personas con enfermedades crónicas no transmisibles: manejo integral en el primer nivel de atención: Argentina 2016. 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Promoción de La Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles: Organización Panamericana de la Salud; Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 154 p. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000989cnt-2017-08-16_manual-cuidado-integral-personas-adultas.pdf
- Organización Mundial de la Salud (2004). Estrategias farmacéuticas de la OMS 2004 - 2007. Lo esencial son los países. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5522s/s5522s.pdf>
- Manual para el cuidado de personas con ECNT. Manejo integral en el primer nivel de atención. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000989cnt-2017-08-16_manual-cuidado-integral-personas-adultas.pdf
- Organización Mundial de la Salud. Prevención de las Enfermedades Crónicas: una Inversión Vital, 2009. Disponible en: www.who.int/chp/chronic_diseases_report/en. Consulta: 1/3/21.
- Stockley Interacciones Farmacológicas (3ª Ed.) Karen Baxter, S.L. Pharma Editores, 2009. ISBN 9788495993304. 1267 págs.
- Palomo V.B. Estudios farmacoepidemiológicos en pacientes adultos con enfermedades crónicas no transmisibles prevalentes en el Área Sanitaria de Godoy Cruz (2014-2015). Análisis de consumo de medicamentos en el subsector estatal centralizado (2014-2019). Mendoza, Argentina. [Tesis doctoral en Farmacia]. Universidad Nacional de San Luis; 2020.
- Palomo V, Manucha W, Calderón C (2016). Hypertension, associated risk factors and monodrugs prescription in a center of primary care. LAJP 35(4):650-8. p-ISSN:03262383, e-ISSN: 2362-3853.
- Palomo V, Manucha W, Calderón C (2020). La Farmacoepidemiología como una estrategia útil en diabetes mellitus y sus comorbilidades: experiencia en un centro sanitario de Mendoza, Argentina. Revista de la OFIL/ILAPHAR Disponible en: <http://www.revistadelaoofil.org/wp-content/uploads/2019/11/ORG-La-farmacoepidemiolog%C3%ADa.pdf>
- Arias-Gómez Jaure, Villasis-Keever M, Miranda Novales M. (2016). Metodología de la investigación. El protocolo de investigación III: la población de estudio. Rev Alerg Méx;63(2):201-206.
- Organización Mundial de la Salud (2004a). CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades y problemas relacionados con la Salud: décima revisión, 2ª ed.
- World Health Organization. ATC Classification and DDD Assignment Publication WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo. 2021. Disponible: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. DDD. Definición y consideraciones generales. Oslo, Norway, 2018. Disponible en: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/
- Organización Mundial de la Salud (2019b). World Health Organization model list of essential medicines: 21ª list 2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325771>.
- Obelar J, Buzchiazzo HO, Cañas M, Mordujovich P, Aguirre J, Meuli MA, Dos Santos Antola L, Marín G, Clara L, Calderón CP, Wohlmut S, Cecchetto E, Rocha MT, Balaban RM, López AC. Formulario Terapéutico Nacional (FTN). 13ª Edición (2018), 1392 pág. Editorial COMRA (Confederación Médica de la República Argentina), Bs. As., Argentina. ISBN: 978-987-95286-5-5. Disponible en: <http://www.comra.org.ar/medicamentos/form-terapeutico-nac>
- Laporte JR, Tognoni G. Principios de Epidemiología del Medicamento. Barcelona. Masson-Salvat Medicina, 1993
- Holloway K, Green T, Carandang E, Hogerzeil H, Laing R, Lee D (2003). Organización Mundial de la Salud. Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica. Comités de farmacoterapia. Guía práctica. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/8.2.html>
- González-Juanatey JR, Alegría-Ezquerro E, Aznar-Costa J, Bertomeu-Martínez V, Franch-Nadal J, Palma-Gámiz JL. Conocimiento y aplicación de las guías de práctica clínica sobre riesgo cardiovascular en las consultas generales y especializadas. Rev Esp Cardiol. 2006;59:801-6.

20. Meyler's Side Effects of Drugs 15th (2006). Editor JK Aronson, MA, DPhil, MBChB, FRCP, FBPharmacol S. Oxford, United Kingdom.
21. Rosa-Jiménez F, Montijano Cabrera AM, Ília Herráiz Montalvo C,

Zambrana García JL. ¿Solicitan las mujeres más consultas al área médica que los hombres? An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 515-519.

Litio y suicidio. Se cuestiona el litio como tratamiento preventivo de la reincidencia de actos suicidas

Lithium treatment in the prevention of repeat suicide-related outcomes in veterans with major depression or bipolar disorder. A Randomized Clinical Trial.

Katz Ira R, Rogers MP, Lew, R, et al. JAMA Psychiatry. 2022;79(1):24-32. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.3170. <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2786428>

Artículo resumido y comentado por Martínez-Granados F¹, Marín-Pradenas S², Pol-Yanguas E³

1. Licenciado en Farmacia, Master en Salud Mental y drogodependencias, Especialista en Farmacia Hospitalaria, doctorando en Salud Pública
2. Licenciada en Psicología, Master en Neuropsicología clínica, Doctora en Psicogerontología.
3. Licenciado en Farmacia, Master en Medicina Humanitaria, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Doctor en Medicina Experimental.

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: suicidio, antisuicidas, esketamina, clozapina, valproato, carbamacepina, litio, trastorno bipolar, depresión mayor

El suicidio es uno de los problemas más acuciantes y dolorosos de salud pública, siendo las personas aquejadas de “trastornos afectivos mayores” especialmente vulnerables. Varios tratamientos de corte psicoterapéutico se han mostrado efectivas frente a este problema. También se han recomendado diversos fármacos “antisuicidas”, pero la evidencia de su utilidad no deja de ser anecdótica, débil e incluso contradictoria (caso de la clozapina, la esketamina, los antidepresivos y anticonvulsivantes como valproato y carbamazepina).

Las guías clínicas, como por ejemplo la de 2019 para manejo y prevención de suicidios de la Administración de Veteranos (VA) de EEUU, sugieren “ofrecer litio solo – a pacientes con trastorno bipolar (TB) – o en combinación con otros psicótrpos – a pacientes con depresión unipolar o trastorno bipolar – para disminuir los actos suicidas entre sujetos con riesgo [1]. Esta misma guía indica que la evidencia en que se apoya esta recomendación es débil. Los estudios observacionales sugieren que litio puede prevenir la conducta suicida en personas con trastornos afectivos mayores. Cuando se realizaron estudios aleatorizados para examinar la capacidad de litio en la prevención de suicidio estuvieron afectados de falta de poder estadístico (es decir carecen de capacidad para rechazar la hipótesis nula cuando esta es falsa). Diversos metaanálisis de ensayos clínicos de litio frente a placebo o comparador activo, que incluían pacientes con TB o trastorno depresivo mayor (TDM), encontraron que el suicidio era menos común entre los sujetos que recibían litio, pero muchos de estos estudios estuvieron dirigidos a probar otras hipótesis.

La reciente investigación, lleva a cabo por Katz y cols, ha tratado de determinar la utilidad de la adición de litio a la terapia usual como prevención de recurrencias de actos suicidas (y relacionados) en sujetos con diagnóstico de trastorno afectivo mayor y antecedentes de actos previos en los últimos seis meses.

El estudio se ha realizado en 29 centros médicos de la Administración de Veteranos (VA) de los EEUU, con un diseño a doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, y de 12 meses de duración. Para poder ser incluidos en el estudio los

sujetos debían cumplir los criterios del DSM-IV-TR para trastorno depresivo mayor (TDM) o para trastorno bipolar I o II (TB), dar su consentimiento informado, proveer un contacto de emergencia, estar cognitivamente intacto y ser capaces de apreciar beneficios y riesgos de participar en el estudio; adicionalmente el clínico tratante debe estar conforme. Se excluyeron a sujetos con historia de 6 o más intentos de suicidio, con antecedentes de intolerancia a litio, uso concurrente de clozapina haloperidol o diuréticos o uso de litio en los 6 meses previos, tener diagnóstico de abuso de sustancias u otra condición médica no estabilizada, diagnóstico de esquizofrenia, ser mujer lactante o embarazada o sin uso de método de control de natalidad. La capacidad cognitiva y para comprender el balance beneficio-riesgo, así como los síntomas de salud mental, se midieron con instrumentos adecuados.

Los pacientes seleccionados sufrieron una aleatorización por bloques estratificados según lugar y tipo de diagnóstico afectivo mayor, para recibir litio o placebo (añadido al tratamiento prescrito por su médico). La dosis inicial de litio fue de 300-600mg/día, que se aumentaron para alcanzar niveles diana de 0,6-0,8mEq/l o la máxima dosis tolerada si estos niveles no se pudieran alcanzar, con un mínimo de 300mg/día. En un laboratorio centralizado se midieron las litemias tras cada modificación de dosis hasta alcanzar el estado estacionario, posteriormente cada mes los primeros 6 meses y luego trimestralmente, el grupo placebo recibió litemias simuladas.

La variable resultado principal fue el “tiempo hasta el primer episodio” de uno de un conjunto de eventos relacionados con el suicidio: intento de suicidio no fatal, intento de suicidio interrumpido, muerte por suicidio y hospitalización para prevención del suicidio. Se entendió por intento de suicidio no fatal la “violencia autodirigida con evidencia de intención suicida o con evidencia indeterminada -sin clara evidencia de la intención suicida-, con resultado no fatal”; e intento de suicidio interrumpido a “violencia autodirigida con clara intención suicida o con evidencia indeterminada interrumpida por el propio sujeto o por otra persona”. La clasificación de los eventos fue realizada independientemente por 2 miembros de un “comité de punto final” cegado al tratamiento, pero con acceso a los informes del centro de investigación y a documentos de la VA y de otras fuentes.