OBRA SOCIAL PARA LA ACTIVIDAD DOCENTE – COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE BIOÉTICA SEMINARIOS DE BIOÉTICA Y ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD BUENOS AIRES, 7 DE NOVIEMBRE DE 2017

Dilemas éticos en la atención de pacientes frágiles en la confrontación farmacológica

Roberto A. Diez

Profesor Titular de Farmacología y Secretario de Ciencia y Técnica, Facultad de Medicina, UBA

07-11-2017

Conflicto de intereses: RA Diez es médico, y además de la UBA se desempeña en una empresa argentina de biotecnología.

¿A qué apunta esta charla dentro del curso?

Objetivo general:

Proveer una base conceptual y operativa sobre la bioética y la ética de la investigación que promueva la capacidad de los alumnos para abordar conflictos éticos a partir de los derechos humanos en el contexto de la salud aplicados a la atención clínica y a la investigación.

Objetivos específicos

. . . .

5. Promover la reflexión interdisciplinaria en la comunidad institucional, promoviendo el desarrollo científico, el bienestar de los participantes y el respeto por los derechos humanos.

¿Qué es un paciente frágil?

- La fragilidad es una condición caracterizada por una reserva homeostática disminuida y una vulnerabilidad aumentada a eventos estresantes, con alto riesgo de desenlaces adversos.
- Se puede llegar a la fragilidad por diversos determinantes; edad, presencia concomitante de patologías múltiples, eventos invalidantes u otras variables "biológicas" o de origen social, como pobreza, soledad, marginación o estigmatización, etc.
- La vulnerabilidad alude a mayor probabilidad de presentar una determinada enfermedad o mayor dificultad para recuperarse de ella.
- Un caso usual, probablemente relevante en el Policlínico, es la vejez.

Envejecimiento

- Es un proceso fisiológico, caracterizado por
- > Reducción **progresiva** en la capacidad de mantener la homeostasis interna, y
- Menor capacidad de responder al estrés, tanto endógeno como exógeno
 - Condiciona un riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad.
 - La fisiopatología del envejecimiento es esencialmente desconocida (aunque hay numerosas teorías, especialmente vinculadas a estrés oxidativo y acortamiento de los telómeros).
 - La definición por franjas etarias es arbitraria
 - Los ancianos son los principales consumidores de medicamentos

MODIFICACIONES EN **ANCIANOS** (vistas desde la farmacología médica!!!) Nótese que sabemos bastante poco...

Algunos problemas en ancianos

- Surgen de diferencias en
- > Procesos farmacocinéticos
- > Procesos farmacodinámicos
- > Polimedicación e interacciones medicamentosas
- ➤ Iatrogenia (especialmente con medicamentos inapropiados)
 - Entre otras estrategias, están en desarrollo recomendaciones y procedimientos para reducir la medicación en ancianos

CYP2E1

- CYP2E1 es un citocromo P-450 expresado en hígado y tejido extrahepático constitutivamente, capaz de oxidar alcohol, varias drogas, solventes, procarcinógenos y ácidos grasos. Es un factor de riesgo para varias toxicidades de drogas y en envejecimiento.
- Es inducible por **etanol**, acetona y otras sustancias.
- Su expresión es regulable por edad, género, factores genéticos y nutricionales, hormonas y condiciones fisiopatológicas como obesidad y diabetes.
- Incluso en ausencia de sustratos puede generar anión superóxido, una potente especie reactiva derivada del oxígeno, que puede generar daño por sí misma o a través de interactuar con otros radicales (por ejemplo, óxido nítrico –NO- generando peroxinitrito) o generar hidroxilo.

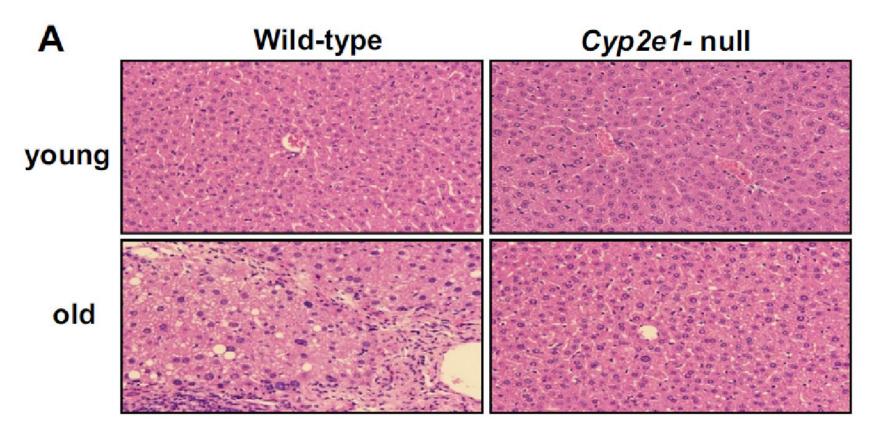
Factores de riesgo para toxicidad hepática en tratamiento de TBC

- Sexo femenino
- Edad avanzada
- Alcoholismo
- Uso concomitante de otras drogas hepatotóxicas
- Enfermedad hepática previa
- Antecedentes de hepatitis
- HIV
- Fenotipo acetilador, CYP2E1

Tostmann *et al.*, J Gastroenterol Hepatol.

2008; 23:192

En ratones se asocia a esteatosis en envejecimiento



En los animales con CYP2E1 intacto, el envejecimiento produce infiltrado inflamatorio, vacuolización y depósito de grasa en hígado, que no se encuentra en similar medida al anular el gen del CYP2E1. Abdelmegeed *et al.*, Free Radic Biol Med. 2016; 91:188-202.

Modificaciones farmacocinéticas

Etapes	Modifications
Absorption	↑ pH gastrique ↓ Motilité gastro-intestinale ↓ Protéines responsables de transport actif
Distribution	↑ Masse adipeuse ↓ Eau corporelle totale ↓ Albumine sérique
Métabolisme	 ↓ Flux sanguin hépatique ↓ Masse hépatocytaire ↓ Activité enzymatique (phase I)
Elimination	 ↓ Flux sanguin rénal ↓ Filtration glomérulaire ↓ Sécrétion tubulaire

Otras variaciones relevantes

- Insuficiencia cardíaca, shock (absorción GI u otras, distribución, eliminación).
- Insuficiencia renal (principalmente eliminación, también distribución).
- Insuficiencia hepática (efecto de primer paso, eliminación, distribución).
- Polimorfismos
- Interacciones

Modificaciones farmacodinámicas

- Los ancianos suelen tener reacciones exageradas a numerosos medicamentos (independientemente de los factores farmacocinéticos mencionados).
- Por ej. tienen mayor riesgo de hipotensión ortostática con los diversos antihipertensivos, probablemente por la labilidad en la regulación tensional.

Reacciones adversas: Efecto de la edad

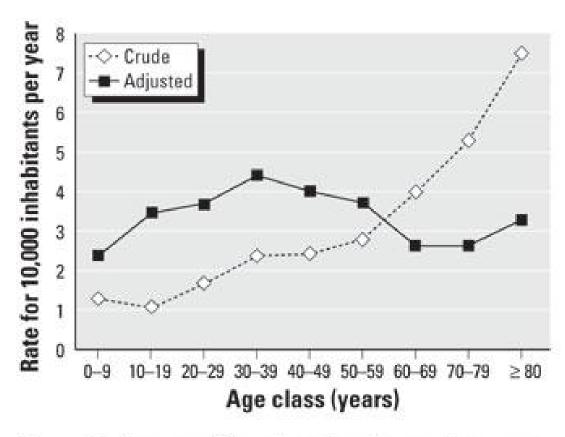


Figure 7. Age-specific rates of adverse drug reactions before and after adjusting for drug consumption. Modified from Begaud et al. (2002).

El número absoluto aumenta marcadamente, aunque no tanto si se considera la cantidad de medicamentos consumidos!!!

Ginsberg *et al.*, Environ Health Perspect. 2005;113:1243.

Por múltiples motivos, la medicina del sXXI tiene particularidades relevantes

- Entre otras, en todo el mundo es evidentemente el envejecimiento de las sociedades.
- También el creciente costo de los cuidados de la salud y una alta tasa de medicalización de las sociedades (tema ya analizado en esta institución)
- Creciente conocimiento de las particularidades de los individuos y su consecuencia: la "medicina personalizada"
- El desafío para los sistemas de salud de base solidaria es enorme y plantea nuevos escenarios.

El espíritu de la época

Journal of Translational Medicine BioMed Central



Commentary

Open Access

Translational medicine: science or wishful thinking? Martin Wehling

Address: Clinical Pharmacology Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

Email: Martin Wehling - martin.wehling@pharmtox.uni-heidelberg.de

Published: 17 June 2008

Journal of Translational Medicine 2008, 6:31 doi:10.1186/1479-5876-6-31

Received: 2 June 2008 Accepted: 17 June 2008

This article is available from: http://www.translational-medicine.com/content/6/1/31

© 2008 Wehling; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/2.0). which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Cambios en la medicina contemporánea

- Estamos empezando la época de la medicina de precisión, en la que a cada paciente se le ajustarán las propuestas de prevención o tratamiento en función de sus características.
- Esto incluye el análisis de grandes conjuntos de datos biológicos y clínicos, incluyendo variables genéticas del individuo, en conjunto con sus datos clínicos, ambientales y de estilo de vida.
- La expectativa es lograr mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos.
- Para cubrir el salto entre la mesada del laboratorio y la cama del paciente se necesitan nuevos enfoques y regulaciones para el desarrollo de productos, así como estrategias de acceso y adopción de procedimientos.

En este proceso aparece la medicina traslacional

- La medicina traslacional puede ser definida como la ciencia interdisciplinaria que va a cubrir ese continuo durante el desarrollo de nuevos medicamentos o nuevos dispositivos, con la atención puesta en el cuidado centrado en el paciente, desde la investigación básica hasta preclínica y clínica.
- NO es un camino unidireccional, ya que frecuentemente podría ser necesario volver a estadios previos de la investigación, por ejemplo al aparecer hallazgos inesperados después de alguna etapa o incluso cuando el producto ya ha sido introducido en el mercado.
- El enfoque holístico inherente a la medicina traslacional es considerado esencial para encarar los principales desafíos en salud pública que enfrentan las sociedades actuales, como el Alzheimer, la epidemia de diabetes, la resistencia a antimicrobianos o el desarrollo de nuevos antineoplásicos.

Como toda propuesta, se puede ver de diversas maneras

Para algunos, es un intento de estar a la moda, lo cual puede no ser una buena estrategia. Buscando en Pubmed los artículos relacionados con el de Wehling aparece una interesante contribución argentina

ISSN 0025-7680

EDITORIAL

MEDICINA (Buenos Aires) 2015; 75: 59-61

Barcat JA. Medicina (B Aires). 2015; 75(1):59-61

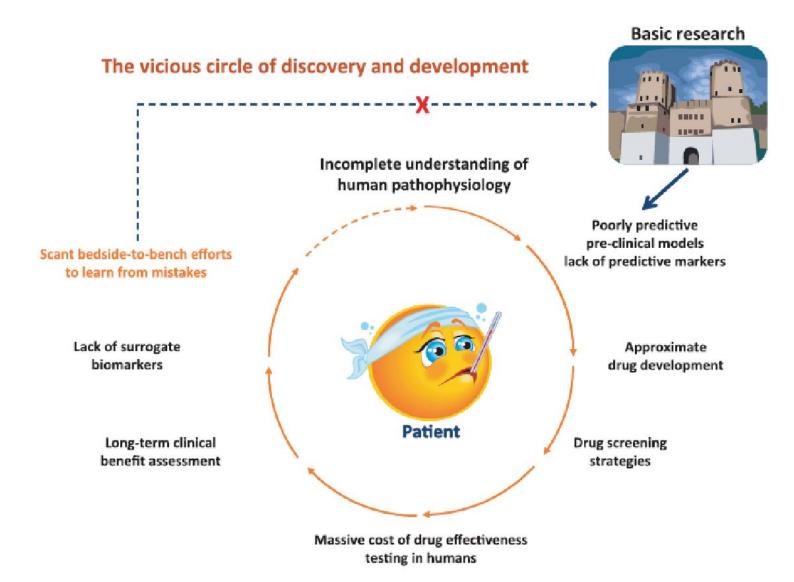
Modas en la medicina y la ciencia

Somos víctimas de la moda. Y desde hace mucho tiempo. En las cuevas de Blombos, en Sudáfrica, ocupadas por humanos entre *c*.100 000 y 70 000 años Antes del Presente (AP), en los depósitos de las capas de la Edad de Piedra Media (~75 000 AP), los arqueólogos encontraron, en capas de épocas diferentes, caracoles perforados con marcas que interpretan indicadoras de que estuvieron enhebrados, en collares o brazaletes, de maneras distintas (juntos, separados por un nudo, cambiando la orientación de los caracoles, etc.), en estilos o modas de cada época. Este cambio de estilo, dicen los autores, "es el más antiguo de los que gobiernan la conducta mediada simbólicamente". El artículo fue muy comentado y discutido².

En 1960 Dame Honor F. Fell (1900-1983) presidió el Congreso de la *Internacional Society for Cell Biology*, en París. Buscando un tema adecuado para el discurso presidencial se le ocurrió *Fashion in Cell Biology*, "porque en nuestra investigación podemos ser tan conscientes de la moda como la mujer más elegante de la ciudad"⁶.

.

Otros enfatizan las limitaciones presentes



Esencialmente refuerzan la importancia de volver desde el resultado clínico hacia la interpretación desde lo básico, como forma de resolver los errores que frecuentemente se encuentran y producen fracasos. Es decir, es un camino bidireccional.

Marincola FM. J Intern Med. 2011; 270:123-127

Propongo analizar brevemente dos casos

- 1. ¿Cómo enfrentar la resistencia a antibióticos en diversos patógenos?
- 2. ¿Cómo mejorar el cuidado de los pacientes en el final de la vida

- Ambas generan problemas éticos y biológicos de magnitud, especialmente en pacientes hospitalizados, más aún en condiciones donde el motivo principal de la internación es social y no primariamente médico.
- Empecemos con los antibióticos.

Recientemente se restringió la venta de algunos productos



¿Por qué?

- La FDA prohibió "...la comercialización de los jabones antisépticos de venta libre (OTC, por sus siglas en inglés) que contienen ciertos ingredientes activos. Las compañías ya no podrán comercializar jabones antibacterianos con estos ingredientes porque los fabricantes no han podido demostrar que su uso a largo plazo sea seguro ni más eficaz que el jabón tradicional y el agua para la prevención y la propagación de ciertas enfermedades. ... (la regla) atañe a los jabones antisépticos de venta libre que contienen uno o más de 19 ingredientes activos específicos, incluidos los ingredientes de uso más frecuente: el triclosán y el triclocarbán. Estos productos están diseñados para usarse con agua y enjuagarse a continuación. Esta regla no afecta a los geles y toallitas "desinfectantes" para manos..."
- "Los consumidores quizás piensen que los jabones antibacterianos son más eficaces a la hora de evitar la propagación de los microbios, pero no ha sido demostrado científicamente que sean mejores que el jabón tradicional y el agua", señaló la Dra. Janet Woodcock, directora del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos "De hecho, algunos datos sugieren que los ingredientes antibacterianos pueden ser más perjudiciales que beneficiosos a largo plazo"."

¿A que problemas de seguridad alude?

Wand ME, Bock LJ, Bonney LC, Sutton JM. Mechanisms of Increased Resistance to Chlorhexidine and Cross-Resistance to Colistin following Exposure of Klebsiella pneumoniae Clinical Isolates to Chlorhexidine. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Dec 27;61(1), en prensa

Klebsiella pneumoniae is an opportunistic pathogen that is often difficult to treat due to its multidrug resistance (MDR). We have previously shown that K. pneumoniae strains are able to "adapt" (become more resistant) to the widely used bisbiguanide antiseptic chlorhexidine. Here, we investigated the mechanisms responsible for and the phenotypic consequences of chlorhexidine adaptation, with particular reference to antibiotic cross-resistance. In five of six strains, adaptation to chlorhexidine also led to resistance to the last-resort antibiotic colistin. Here, we show that chlorhexidine adaptation is associated with mutations In contrast, adaptation of K. pneumoniae to colistin did not result in increased chlorhexidine resistance ... The potential risk of colistin resistance emerging in K. pneumoniae as a consequence of exposure to chlorhexidine has important clinical implications for infection prevention procedures.

RESISTENCIA

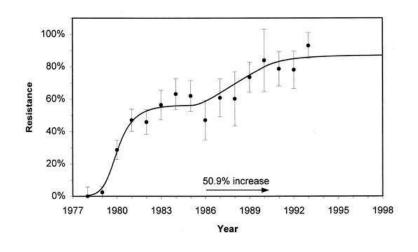
The History of Medicine

- •2000 B.C. Here, eat this root
- •1000 A.D. That root is heathen. Here, say this prayer.
- •1850 A.D. That prayer is superstition. Here, drink this potion.
- •1920 A.D. That potion is snake oil. Here, swallow this pill.
- •1945 A.D. That pill is ineffective. Here, take this penicillin.
- •1955 A.D. Oops....bugs mutated. Here, take this tetracycline.
- •1960-1999 39 more "oops"...Here, take this more powerful antibiotic.
- •2000 A.D. The bugs have won! Here, eat this root.

— Anonymous

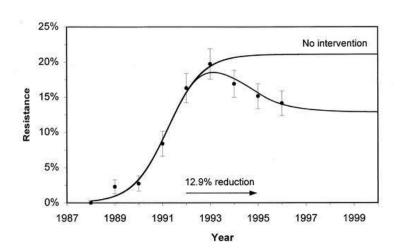
CONSUMO COMUNITARIO DE ATB Y RESISTENCIA

a



M. Catarrhalis productora de β-lactamasa en niños <6 años en Finlandia

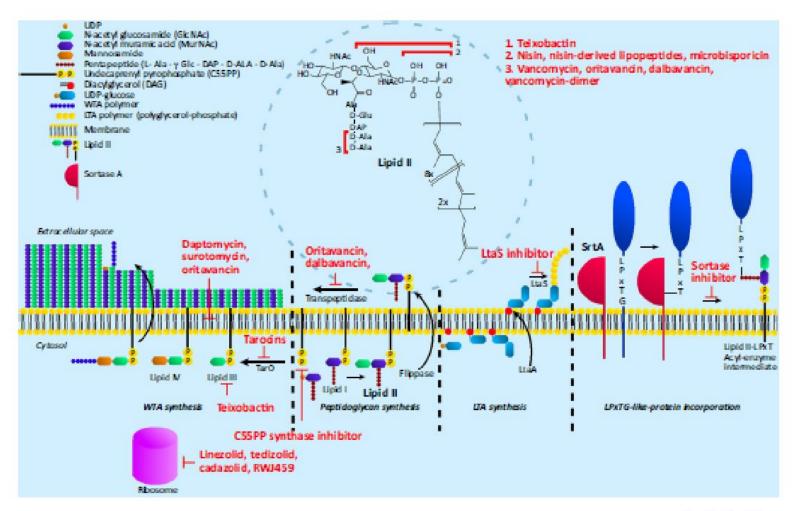
b



Neumococos resistentes a penicilina en niños <7 años en Islandia

Austin et al. PNAS 96:1152, 1999.

Sitios de acción de antibióticos clásicos y nuevos



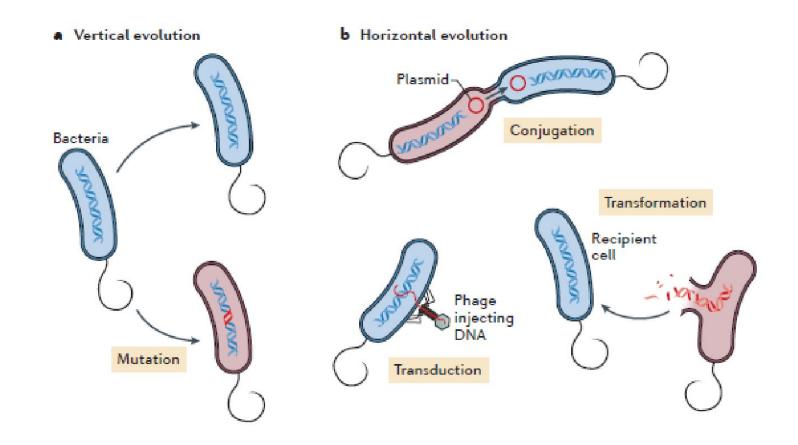
Trends in Microbiology

Figure 1. Synthesis of the Gram-Positive Bacterial Cell Wall and Where Various Antibiotics Act. Wall teichoic acid (WTA) synthesis, the cell wall biosynthesis, ipoteichoic acid (LTA) synthesis, and LPxTG-like protein incorporation pathways are indicated in bold below the figure, while inhibitors of these processes are depicted in red. The structure of the key peptidoglycan precursor molecule, fipid II, is highlighted by a blue broken circle, and binding sites of the lipid II-binding artibiotics are indicated with red brackets. Not indicated are substitutions of the terminal b-Ala in lipid II with b-Lac or b-Ser as encountered in certain vancomycin-resistant species. Antimicrobials targeting the membrane or the ribosome are also indicated in red.

Visión optimista: hay muchas drogas nuevas ya comercializadas o en desarrollo para enfrentar las diversas bacterias. El esquema muestra algunos de sus mecanismos de acción (son numerosos1).

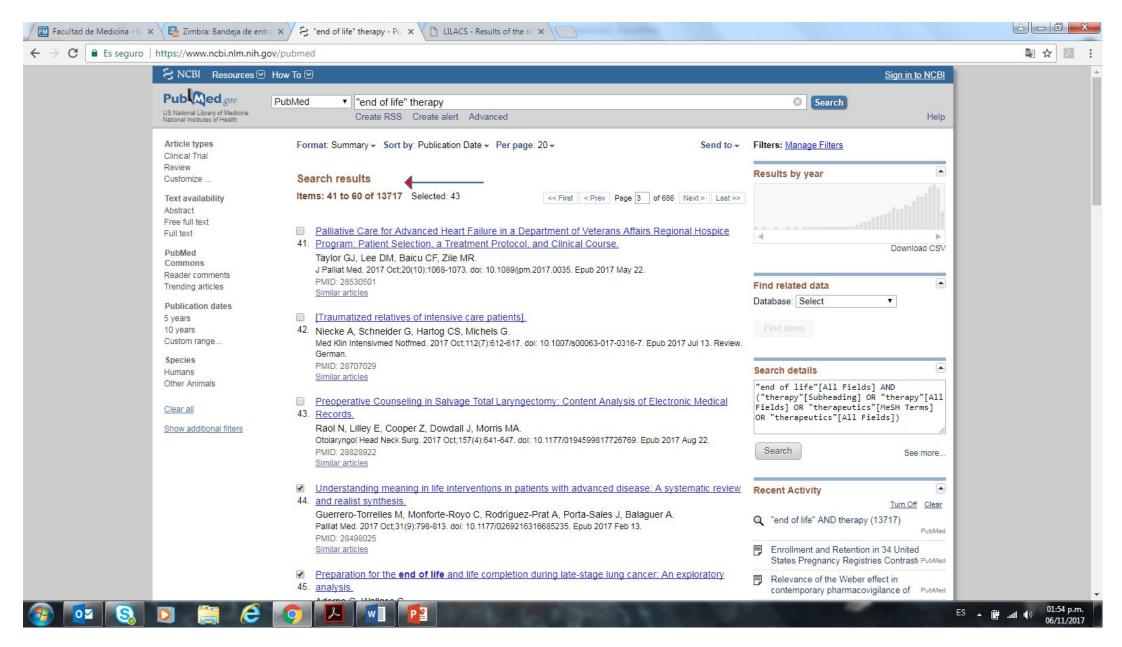
Visión un poco más negativa: no hay droga que sean novedades con respecto a lo sabido en los '80 y la resistencia crece más rápido que el desarrollo de nuevas drogas. Para muchos patógenos, la predicción es un colapso a no muy largo plazo

¿Cómo se produce la resistencia?



La evolución vertical implica mutaciones nuevas que originan resistencia y su selección la hace predominante. La evolución horizontal deriva de la transferencia de material ya existente en otra bacteria por fagos, plásmidos o simplemente fragmentos de DNA.

Es un tema ampliamente abordado pero no resuelto



Algunos medicamentos probablemente no benefician al paciente en ese momento

Published in final edited form as:

JAMA Intern Med. 2015 May; 175(5): 691-700. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0289.

Safety and Benefit of Discontinuing Statin Therapy in the Setting of Advanced, Life-Limiting Illness:

A Randomized Clinical Trial

Jean S. Kutner, MD, MSPH, Patrick J. Blatchford, PhD, Don H. Taylor, PhD, Christine S. Ritchie, MD, Janet H. Bull, MD, Diane L. Fairclough, DrPH, Laura C. Hanson, MD, Thomas W. LeBlanc, MD, Greg P. Samsa, PhD, Steven Wolf, MS, Noreen M. Aziz, MD, PhD, David C. Currow, BMed, Betty Ferrell, PhD, Nina Wagner-Johnston, MD, S. Yousuf Zafar, MD, James F. Cleary, MD, Sandesh Dev, MD, Patricia S. Goode, MD, Arif H. Kamal, MD, Cordt Kassner, PhD, Elizabeth A. Kvale, MD, Janelle G. McCallum, RN, MSN, Adeboye B. Ogunseitan, MD, Steven Z. Pantilat, MD, Russell K. Portenoy, MD, Maryjo Prince-Paul, PhD, Jeff A. Sloan, PhD, Keith M. Swetz, MD, Charles F. Von Gunten, MD, PhD, and Amy P. Abernethy, MD, PhD

Department of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora (Kutner); Department of Biostatistics and Informatics, Colorado School of Public Health, Denver (Blatchford, Fairclough); Sanford School of Public Policy, Duke University, Durham, North Carolina (Taylor); San Francisco Veterans Affairs Medical Center, Center for Research on Aging, Jewish Home of San Francisco, San Francisco, California (Ritchie); Division of Geriatrics, Department of

Para pacientes con una expectativa de vida limitada, el uso de medicamentos cuyo beneficio demora años en producirse puede tener un balance inadecuado (es decir, tener más riesgos que beneficios).

Las estatinas son un ejemplo.

¿Qué hicieron? Evaluaron varias dimensiones

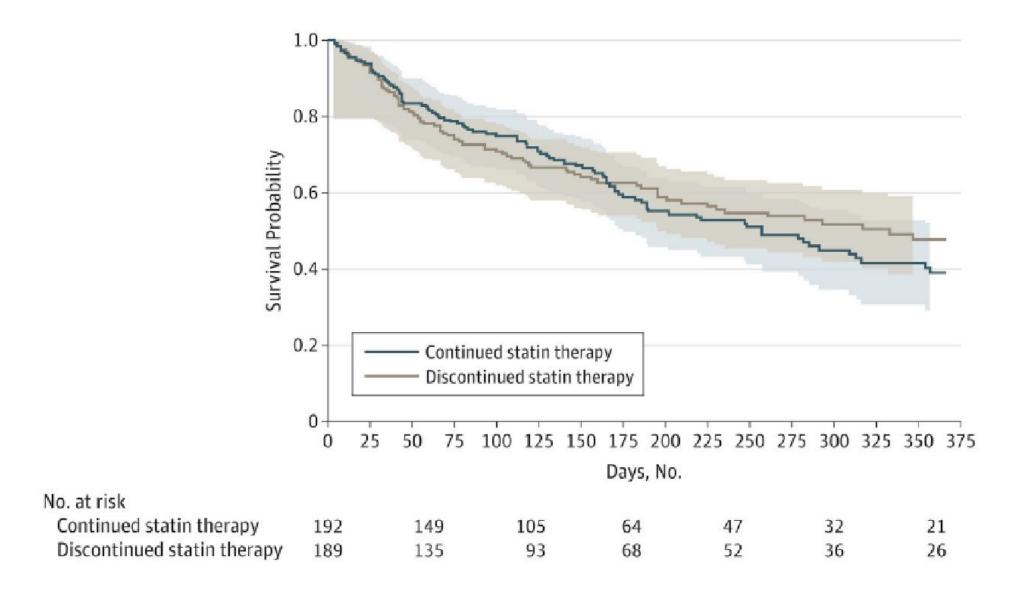
OBJECTIVE—To evaluate the safety, clinical, and cost impact of discontinuing statin medications for patients in the palliative care setting.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS—This was a multicenter, parallel-group, unblinded, pragmatic clinical trial. Eligibility included adults with an estimated life expectancy of between 1 month and 1 year, statin therapy for 3 months or more for primary or secondary prevention of cardiovascular disease, recent deterioration in functional status, and no recent active cardiovascular disease. Participants were randomized to either discontinue or continue statin therapy and were monitored monthly for up to 1 year. The study was conducted from June 3, 2011, to May 2, 2013. All analyses were performed using an intent-to-treat approach.

INTERVENTIONS—Statin therapy was withdrawn from eligible patients who were randomized to the discontinuation group. Patients in the continuation group continued to receive statins.

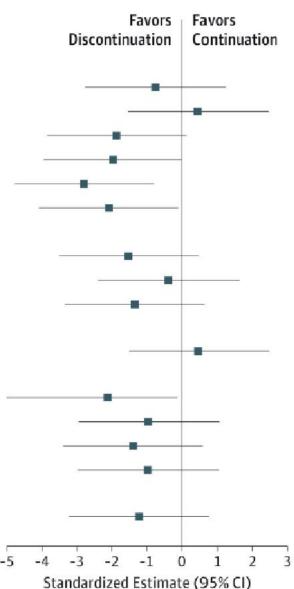
MAIN OUTCOMES AND MEASURES—Outcomes included death within 60 days (primary outcome), survival, cardiovascular events, performance status, quality of life (QOL), symptoms, number of nonstatin medications, and cost savings.

No cambió la sobrevida



Subjetivamente la discontinuación fue mejor

Oomain Measure	Estimate (95% CI)
Quality of life	
Overall	0.18 (-0.28 to 0.64)
Physical	-0.08 (-0.43 to 0.26)
Psychological	0.39 (-0.02 to 0.80)
Well-being	0.32 (0.00 to 0.64)
Support	0.53 (0.16 to 0.90)
Total	0.26 (0.02 to 0.50)
Symptoms	
Standard items	-2.19 (-5.01 to 0.63)
Statin items	-0.23 (-1.39 to 0.93)
All items	-2.45 (-6.02 to 1.12)
Performance status	
AKPS scale score	-0.80 (-4.11 to 2.50)
Medications	
Total medications	-0.67 (-1.29 to -0.05)
Regular	-0.25 (-0.77 to 0.27)
PRN ≥1/2 d	-0.19 (-0.46 to 0.08)
PRN <1/2 d	-0.11 (-0.32 to 0.11)
Satisfaction	
Recommend care	0.08 (-0.05 to 0.20)



Para todas las comparaciones el resultado de la discontinuación fue igual o mejor que la continuación del tratamiento

Ése y otros estudios avanzan en deprescribir

Internal Medicine Journal 45 (2015)

PERSONAL VIEWPOINT

Physicians need to take the lead in deprescribing

I. A. Scott^{1,2} and D. G. Le Couteur^{3,4}

¹Department of Internal Medicine and Clinical Epidemiology, Princess Alexandra Hospital, ²Department of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Queensland, ³Ageing and Alzheimers Institute, Concord Hospital and Sydney Research, and ⁴Geriatric Medicine, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

Key words

deprescribing, older patient, medicine, harm, polypharmacy.

Correspondence

Ian A. Scott, Department of Internal Medicine and Clinical Epidemiology, Princess Alexandra Hospital, Level 5A, Ipswich Road, Brisbane, Qld 4102. Australia.

Abstract

Inappropriate polypharmacy and its associated harm pose a significant threat to older patients. The prescribing decisions of physicians greatly influence what other practitioners prescribe. Minimising medication-related harm requires physicians to adopt a systematic approach to the deliberate and judicious deprescribing of potentially inappropriate medicines in at-risk individuals.

El principal motivo es el conjunto de riesgos por prescribir, especialmente en ancianos frágiles

Table 1 Prevalence of inappropriate prescribing and medicine-related harm reported in Australian studies⁸⁻¹⁵

- One in four older persons living in community hospitalised for medication-related problems over a 5-year period.
- 15% of older patients who attend their GP report ADE over the previous 6 months, rising to 25% of high risk patients over the previous 3 months; at least a quarter and up to two thirds of these ADE are potentially preventable.
- Up to 30% of admissions for patients over 75 years of age are medication-related; up to three quarters are potentially preventable.
- 30–35% of unplanned readmissions involving older patients are drug-related.
- PIMS prescribed in 35–50% of RACF residents, 25–40% of community residents
- In primary care, hospital practice and palliative care, approximately
 one in five prescriptions issued for older adults or those with terminal
 illness are inappropriate.
- The annual cost of medicine-related hospitalisations in Australia is estimated to be \$1.2 billion; the estimated cost to the PBS of potentially inappropriate medication in older patients lies between \$240 and \$450 million per annum.

ADE, adverse drug event; GP, general practitioner; PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme; PIMS, potentially inappropriate medications; RACF, residential aged care facility.