

Boletín Fármacos: *Prescripción, Farmacia y Utilización*

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



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volumen 26, número 2, mayo 2023



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
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Dulio 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). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN 2833-129X (formato: en línea) DOI 10.5281/zenodo.7930326

Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(2)

Noticias sobre la Covid

Vacunas covid 19 de refuerzo para adultos jóvenes: evaluación de riesgos y beneficios y análisis ético de las políticas universitarias que exigen la vacunación Bardosh K, Krug A, Jamrozik E, et al	1
La ética de los mandatos de vacunación covid-19 para el personal sanitario: Perspectivas clínicas y de salud pública Gur-Arie R, Hutler B, Bernstein J	1
Vacunas obligatorias para el personal de salud más allá de covid-19 Giubilini A, Savulescu J, Pugh J, et al	2
La FDA anuncia que Evusheld ya no está autorizado para uso en emergencia en EE UU FDA, 26 de enero de 2023	2
Molnupiravir. La EMA rechaza la comercialización del primer tratamiento oral contra la covid por falta de eficacia Oriol Güell	3
Paxlovid en British Columbia – análisis interino de resultados en la vida real Therapeutics Letter 2023, 141	3
En EE UU ya no se requieren pruebas para acceder a Paxlovid Salud y Fármacos	4

Entrevista

Derek Stewart (ESCP): "Existe una plétora de evidencia de que los medicamentos no siempre se recetan y usan de manera óptima" Manuel F. Bustelo	4
--	---

Herramientas Útiles

Un método de reducción de dosis del tratamiento antipsicótico que puede minimizar el riesgo de recaída Emilio Pol Yanguas	6
--	---

Innovación

Califf: El sistema actual de generación de evidencias en la investigación clínica necesita una renovación Jeff Craven	10
Por qué inventar una vacuna contra el sida es más difícil que contra el covid Susan Brink	11
Inversión insuficiente en el tratamiento del dolor y las adicciones Salud y Fármacos	12
Aripiprazol de liberación prolongada inyectable: autorizan una dosis doble al inicio del tratamiento, pero sin ninguna evaluación clínica Rev Prescrire 2023; 32 (245): 40	13
Comprimidos de azacitidina (ONUREG) como tratamiento de “mantenimiento” para la leucemia mieloide aguda Rev Prescrire 2023; 32 (244): 12-13	14
Cemiplimab (LIBTAYO) como tratamiento de primera línea para algunos carcinomas pulmonares Rev Prescrire 2023; 32 (245): 42	15
Cenobamato (ONTOZRY) para las convulsiones focales Rev Prescrire 2023; 32 (244): 14	15

Cabozantinib (CABOMETYX) y nivolumab (OPDIVO) como tratamiento de primera línea para el cáncer renal avanzado Rev Prescrire 2023; 32 (245): 41-42	16
Fumarato de diroximel (VUMERITY) para la esclerosis múltiple remitente-recurrente Rev Prescrire 2023; 32 (245): 43-44	17
Icosapento de etilo (VAZKEPA) para la prevención cardiovascular Rev Prescrire 2023; 32 (245): 33-35	18
Infliximab durante el embarazo: infecciones por BCG mortales en niños Rev Prescrire 2023; 32 (244): 21	21
Luspatercept (REBLOZYL) para la anemia asociada a la betatalasemia Rev Prescrire 2023; 32 (245): 44	22
Relugolix + estradiol + noretisterona (RYEQO) para los miomas uterinos Rev Prescrire 2023; 32 (244): 5-8	22
Roxadustat (EVRENZO) para la anemia asociada a la enfermedad renal crónica Rev Prescrire 2023; 32 (245): 39	26
Semaglutida (WEGOVY) para el exceso de peso corporal Rev Prescrire 2023; 32 (245): 36-38	27

Resistencia Antimicrobiana

Análisis de los planes de acción nacionales para combatir la resistencia a los antimicrobianos: lagunas y oportunidades en las estrategias de optimización del uso de antibióticos en humanos. Charani E, Mendelson M, Pallett SJC et al,	29
El análisis genómico de las aguas residuales de 101 países revela el panorama mundial de la resistencia a los antimicrobianos. Munk P, Brinch C, Møller FD. et al.	30
La prescripción inadecuada de antibióticos a los adultos conlleva mayores riesgos Pew Trusts 27 de enero de 2023	30
Bioderecho y la resistencia a los antimicrobianos en Costa Rica Arturo Chacón-Cordero	34

Cannabis Medicinal

La FDA concluye que los marcos regulatorios existentes para alimentos y suplementos no son apropiados para el cannabidiol, trabajará con el Congreso en una nueva forma de proceder FDA, 26 de enero de 2023	35
Guía de la FDA para investigar con cannabis Salud y Fármacos	35
Uso medicinal del cannabis: ¿por qué la Aemps cumple con los plazos, pero Sanidad no valida su informe? Carmen Torrente	36
El cannabis podría interferir en el embarazo - Un estudio retrospectivo halla vínculos entre la exposición al cannabis y mayores tasas de mortinatalidad y trastornos hipertensivos Ed Susman	38

Prescripción

Para ofrecer una mejor atención al paciente: medicamentos a evitar en 2023 Rev Prescrire 2023; 32 (245): 50 (1) - 50 (11)	39
Cambios principales en la actualización de 2023 Rev Prescrire 2023; 32 (245): 52	48

Conflictos de intereses financieros entre los médicos estadounidenses autores de las guías de práctica clínica de 2020: un estudio transversal Mooghali M, Glick L, Ramachandran R, et al	49
Las etiquetas de los medicamentos que han recibido la aprobación acelerada suelen carecer de información para la toma de decisiones clínicas Ballreich J, Socal M, Bennett CL, Xuan A, Trujillo A, Anderson G.	50
Optimización del uso de medicamentos en adultos mayores con enfermedades musculoesqueléticas de origen reumático: La deprescripción como estrategia cuando menos puede ser más (Optimizing Lee, J., Singh N, Gray SL. Makris UE.	50
PrEP: ¿El árbol o el bosque? Javier Hourcade Bellocq	51
Octralin. Llaman a médicos a no suministrar ni recetar Octralin para pacientes trasplantados UNOTV, 14 de febrero de 2023	52
Reino Unido. Cambio de pacientes a edoxaban, pero ¿a qué precio? Phizackerley D	53

Medicamentos Psiquiátricos

El número necesario para tratar con un fármaco psiquiátrico para beneficiar a un paciente es una ilusión Peter C. Gøtzsche	54
Intervenciones para ayudar a los pacientes a abandonar los fármacos para la depresión: revisión sistemática Peter C. Gøtzsche, Maryanne Demasi	55
Terapia cognitivo-conductual vs. condiciones de control, otras psicoterapias, farmacoterapias y tratamiento combinado para la depresión: un metaanálisis completo que incluye 409 ensayos clínicos con 52.702 pacientes. Cuijpers P, Miguel C, Harrer M, Plessen CY, Ciharova M, Ebert D, Karyotaki E.	55
Síntomas de psicosis inducidos por medicamentos, incluyendo alucinaciones Worst Pills, Best Pills. noviembre de 2022	56
Eficacia, seguridad y tolerabilidad de los antidepresivos para tratar el dolor en adultos: resumen de revisiones sistemáticas Ferreira GE, Abdel-Shaheed C, Underwood M, et al .	59
El uso del psicotrópico duloxetina (Cymbalta, Drizalma Sprinkle) en pacientes con artritis no añade ningún beneficio para el alivio del dolor, según un estudio Worst Pills, Best Pills, octubre de 2022	59
Las sobredosis y las crisis de salud mental son frecuentes mucho tiempo después de iniciar la reducción progresiva de opiáceos, según un estudio Worst Pills, Best Pills. enero de 2023	61

Tratamientos Cuestionables: Artritis, Alzheimer, Leucemia en el embarazo

Para recuperar el estudio PRGF: un ensayo clínico aleatorizado sobre plasma rico en factores de crecimiento para la artritis de rodilla Saiz LC, Erviti J, Leache L. et al.	64
Defensores de la medicina imploran a la FDA ante la percepción de que van a aprobar el Lecanemab Public Citizen, 4 de enero de 2023	64
Evaluación de los criterios de clasificación de los medicamentos de uso durante el embarazo en distintos países. Calazans Lima Rocha M, Rocha Cuzzuol B, de Souza Barcelos I, Oliveira Silva K.	66
Metformina durante el embarazo: posible riesgo de malformaciones Rev Prescrire 2022; 42 (469): 828-830	66

Las guías vigentes para tratar la leucemia mieloide crónica hacen demasiado hincapié en los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación: revisión del paradigma.
Walia A, Prasad V. 69

Tratamiento de Hiperglucemia, Enfermedades Cardiovasculares y Obesidad

¿Qué hacer en caso de hiperglucemia límite?
Therapeutics Letter 2023; 140 69

Evaluación del medicamento combinado sacubitril-valsartán (Entresto) para la insuficiencia cardiaca crónica
Worst Pills, Best Pills. enero de 2023 69

¿Qué nos dice el estudio TIME sobre la dosificación matutina y vespertina de la medicación antihipertensiva?
Khong TK, Lin GS 72

Exceso de peso y exceso de Wegovy
Judy Butler 72

Suplementos Dietéticos

La combinación de suplementos alimenticios específicos puede ralentizar la progresión de la degeneración macular
Worst Pills, Best Pills. enero de 2023 73

Sobredosis de vitamina D en un adulto: hipercalcemia e insuficiencia renal
Rev Prescrire 2022; 42 (469): 826 75

El consumo periódico de suplementos de vitamina D no previene nuevas fracturas en personas sanas de mediana y avanzada edad, según un estudio
Worst Pills, Best Pills. febrero de 2023 75

Farmacia y Dispensación

La farmacia tiene la receta para descongestionar primaria
Carmen Torrente Villacampa 77

Utilidad de los diagnósticos alertantes CIE-10 para identificar acontecimientos adversos por los medicamentos en los servicios de urgencias
Jesús Ruiz Ramos, Marc Santos Puig, Laia López Vinardell, et al 81

La FDA exige sobres de devolución por correo para los analgésicos opioides dispensados en sitios de cuidado ambulatorio
FDA, 4 de abril de 2023 82

Amazon lanza una suscripción mensual de cinco dólares que cubre medicinas básicas
EFE 83

Los protocolos dirigidos por farmacéuticos mejoran la sedación en la UCI
Gina Shaw 84

Comunicación de los beneficios e incertidumbres de los medicamentos contra el cáncer a pacientes y clínicos: análisis documental de la información que ofrecen los reguladores europeos sobre los medicamentos de venta con receta
Davis C, Wagner A K, Salcher-Konrad M, Scowcroft H, Mintzes B, Pokorny A M J et al. 85

La UE abre la puerta a la desaparición de los prospectos en papel de los medicamentos
Oriol Güell 86

España. Los vecinos europeos celebran la "eficacia" de la vacunación en farmacias
Redacción Médica, 17 de marzo de 2023 87

Madrid (España): los pacientes con VIH pueden recoger su medicación en la farmacia
Rafael Fernández 88

Utilización

Actualización sobre cómo deshacerse de forma segura de los opiáceos y otros medicamentos de alto riesgo que no se estén utilizando Worst Pills, Best Pills diciembre de 2022	89
Según un nuevo estudio, las corvinas de los estuarios más importantes de Florida contienen grandes cantidades de medicamentos de venta con receta Briona Arradondo	90
Eliminación de medicamentos e impacto ambiental: una revisión bibliográfica integradora. Silva VWP, Figueira KL, Silva FG, Zagi GS, Meschede MSC.	91
Eventos marcadores asociados a la adherencia al tratamiento del VIH/SIDA en un estudio de cohortes Steffens Martins R, Riva Knauth D, Vigo A, Fisch P	92

Noticias sobre la Covid

Vacunas covid 19 de refuerzo para adultos jóvenes: evaluación de riesgos y beneficios y análisis ético de las políticas universitarias que exigen la vacunación

(COVID-19 vaccine boosters for young adults: a risk benefit assessment and ethical analysis of mandate policies at universities)

Bardosh K, Krug A, Jamrozik E, et al

Journal of Medical Ethics, 5 de diciembre de 2022. doi: 10.1136/jme-2022-108449

<https://jme.bmj.com/content/early/2022/12/05/jme-2022-108449> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: pandemia, mandato de vacunas, balance riesgo-beneficio de vacunas covid, miocarditis por vacunas

Resumen

En 2022, los estudiantes de las universidades norteamericanas que exigen que sus estudiantes reciban la tercera dosis de vacuna covid-19 corren el riesgo de no poderse matricular si no están vacunados. Para evaluar la idoneidad de obligar a que este grupo de edad reciba la dosis de refuerzo, combinamos la evaluación empírica de riesgos y beneficios y el análisis ético.

Estimamos que entre 31.207 y 42.836 adultos jóvenes de 18-29 años deben recibir una tercera vacuna de ARNm para prevenir una hospitalización por covid-19 durante un periodo de 6 meses. Se espera que la obligatoriedad de las dosis de refuerzo en adultos jóvenes causen un daño neto: por cada hospitalización por covid-19 evitada, prevemos al menos 18,5 eventos adversos graves de las vacunas ARNm, incluyendo 1,5-4,6 casos de miopericarditis asociados al refuerzo en varones (que normalmente requieren hospitalización).

También anticipamos entre 1.430 y 4.626 casos de reactividad de grado ≥ 3 , que interfieren con las actividades

diarias (aunque normalmente no requieren hospitalización). Los mandatos universitarios de refuerzo no son éticos porque:

(1) no se basan en una evaluación estratificada de riesgos y beneficios actualizada (prevalcía la variante Omicron) para este grupo de edad;

(2) pueden resultar en un daño neto para adultos jóvenes sanos;

(3) no son proporcionados: los daños esperados no son compensados por los beneficios para la salud pública, dada la eficacia modesta y transitoria de las vacunas contra la transmisión;

(4) violan el principio de reciprocidad porque los daños graves relacionados con las vacunas no se compensan de manera fiable debido a las lagunas en los esquemas de lesiones por vacunas; y

(5) pueden resultar en daños sociales más amplios. Consideramos los argumentos en contra, incluyendo los esfuerzos para aumentar la seguridad en el campus, pero encontramos que están plagados de limitaciones y poco apoyo científico. Por último, discutimos la relevancia política de nuestro análisis para los mandatos de vacunación con la serie primaria covid-19.

La ética de los mandatos de vacunación covid-19 para el personal sanitario: Perspectivas clínicas y de salud pública.

(The ethics of COVID-19 vaccine mandates for healthcare workers: Public health and clinical perspectives).

Gur-Arie R, Hutler B, Bernstein J

Bioethics. 2023 May;37(4):331-342. doi: 10.1111/bioe.13141.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: pandemia, mandato de vacunas, balance riesgo-beneficio de vacunas covid, vacunas obligatorias personal sanitario

Resumen

El uso de la vacuna covid-19 por el personal de salud sigue siendo un importante problema de salud pública debido a la pandemia de covid-19 en curso. Como resultado, muchas instituciones de salud están considerando o han obligado a que el personal de salud reciba las vacunas contra la covid-19.

Evaluamos los argumentos a favor de la obligatoriedad de que el personal sanitario reciba la vacuna contra la covid-19, tanto desde el punto de vista de la salud pública como de la ética profesional. Consideramos los valores de la salud pública, las

obligaciones profesionales del personal de salud y los fallos institucionales en la atención de salud durante la pandemia por covid-19 que han repercutido en las experiencias del personal de salud.

Argumentamos que, a pesar de la urgencia imperiosa de maximizar la aceptación de la vacuna covid-19 entre el personal de salud, la evaluación ética de la obligatoriedad de la vacuna covid-19 para el personal de salud de EE UU es compleja y, en las circunstancias actuales, no concluyente. No obstante, reconocemos que la vacuna covid-19 ya se ha impuesto y se seguirá aplicando en muchos establecimientos de salud. En este contexto, ofrecemos sugerencias para la aplicación de la vacuna covid-19 a los trabajadores de la salud.

Vacunas obligatorias para el personal de salud más allá de covid-19

(Vaccine mandates for healthcare workers beyond COVID-19)

Giubilini A, Savulescu J, Pugh J, et al

Journal of Medical Ethics 2023;49:211-220.

<https://jme.bmj.com/content/49/3/211> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: pandemia, mandato de vacunas, balance riesgo-beneficio de vacunas, vacunas obligatorias personal sanitario

Resumen

Aportamos criterios éticos para determinar cuándo es justificable desde el punto de vista ético obligar al personal de salud a vacunarse.

Los criterios pertinentes son la utilidad de la vacuna para el personal de salud, la utilidad para los pacientes (tanto en términos de prevención de la transmisión de infecciones como de reducción de la escasez de personal) y la existencia de alternativas menos restrictivas que puedan lograr beneficios comparables.

Los profesionales de la salud tienen la obligación profesional de promover los intereses de los pacientes, por lo que, comparado con el resto de los ciudadanos, podrían tener que exponerse a mayores riesgos o ver vulnerada su autonomía. Por lo tanto, sostenemos que cuando los mandatos de vacunación se justifican, según estos criterios, no son injustamente discriminatorios y el nivel de coacción que implican es éticamente aceptable y, de hecho, comparable al que ya se acepta en los contratos de trabajo en el sector salud.

Tales mandatos podrían estar justificados incluso cuando no lo están para la población general. Nuestra conclusión es que, dada la evidencia actual, esos criterios éticos justifican los mandatos de vacunación contra la gripe, pero no la vacunación covid-19, para los trabajadores de la salud. Ampliamos nuestros argumentos a otras vacunas.

La FDA anuncia que Evusheld ya no está autorizado para uso en emergencia en EE UU

(FDA announces Evusheld is not currently authorized for emergency use in the U.S.)

FDA, 26 de enero de 2023

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-evusheld-not-currently-authorized-emergency-use-us>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos 2023; 26 (2)*

Tags: pandemia, uso en emergencia, tixagevimab, cilgavimab, covid, variante omicron

La FDA ha revisado hoy la Autorización para Uso en Emergencia (EUA) de Evusheld (tixagevimab coenvasado con cilgavimab) y ha restringido su uso a cuando la frecuencia combinada de variantes no susceptibles de SARS-CoV-2 a nivel nacional sea menor o igual al 90%. En base a esta revisión, Evusheld no está actualmente autorizado para su uso en EE UU, hasta que la FDA emita un nuevo aviso.

Los datos muestran que es poco probable que Evusheld sea activo frente a determinadas variantes del SARS-CoV-2. Según los datos más recientes de CDC Nowcast, se estima que en este momento estas variantes son responsables de más del 90% de las infecciones en EE UU. Esto significa que no se espera que Evusheld proporcione protección contra el desarrollo de covid-19 en las personas expuestas a esas variantes.

La medida adoptada hoy, que limita el uso de Evusheld, evita exponer a los pacientes a los posibles efectos secundarios de Evusheld, incluyendo a las reacciones alérgicas, que pueden ser potencialmente graves, en un momento en que menos del 10% de las variantes circulantes que causan infección en EE UU son susceptibles al producto.

Los anticuerpos monoclonales son proteínas fabricadas en laboratorio que imitan la capacidad del sistema inmunitario para luchar contra patógenos nocivos como los virus, incluyendo el SARS-CoV-2. Y al igual que otros virus, a lo largo del tiempo el SARS-CoV-2 puede mutar, lo que hace que ciertos productos no

funcionen contra determinadas variantes. Este es el caso de Evusheld y lo que ha motivado los cambios en la autorización que hoy introduce la FDA.

Si un paciente se infecta con SARS-CoV-2 y desarrolla síntomas de covid-19, debe buscar atención médica, incluyendo el inicio de tratamiento para el covid-19, según corresponda. Hay varios tratamientos -Paxlovid, Veklury (remdesivir) y Lagevrio (molnupiravir)- que se espera que actúen contra las variantes actualmente circulantes, y están autorizados o aprobados para tratar a determinados pacientes con covid-19 de leve a moderada que presentan un alto riesgo de progresión a enfermedad grave, incluyendo la hospitalización o la muerte. Los profesionales de la salud deben evaluar si los tratamientos son adecuados para sus pacientes.

El Gobierno de EE UU recomienda que los centros y proveedores que tengan Evusheld conserven todo el producto en caso de que, en el futuro, las variantes de SARS-CoV-2 que Evusheld neutraliza aumenten su prevalencia en EE UU. El producto retenido se debe conservar adecuadamente de acuerdo con las condiciones de almacenamiento detalladas en la hoja informativa para proveedores de atención en salud que ha aprobado la FDA y su Carta de Autorización.

La FDA seguirá colaborando con la Agencia de Preparación y Respuesta (*Administration for Strategic Preparedness and Response* o ASPR), los CDC y los Institutos Nacionales de Salud en la vigilancia de las variantes que puedan afectar el uso de las terapias autorizadas para uso de emergencia. Proporcionaremos más actualizaciones y consideraremos la adopción de medidas

adicionales a medida que dispongamos de nueva información. Cualquier actualización estará disponible en el sitio web de la FDA.

Molnupiravir. La EMA rechaza la comercialización del primer tratamiento oral contra la covid por falta de eficacia

Oriol Güell

El País, 24 de febrero de 2023

<https://elpais.com/sociedad/2023-02-24/la-ema-rechaza-la-comercializacion-del-primer-tratamiento-oral-contra-la-covid-por-falta-de-eficacia.html>

El molnupiravir, de MSD, empezó a utilizarse de forma experimental durante la pandemia

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) considera que la falta de eficacia del molnupiravir [1], comercializado como Lagevrio y que fue el primer tratamiento oral contra la covid utilizado de forma experimental durante la pandemia, hace que su comercialización y uso en los sistemas sanitarios no sea recomendable. La decisión del organismo, comunicada este viernes, supone un duro golpe para un fármaco que ha sido una de las principales apuestas de la farmacéutica Merck Sharp & Dohme (MSD), pero que ha ido perdiendo casi todo su potencial por los decepcionantes resultados obtenidos y la competencia del mejor valorado Paxlovid, de Pfizer.

“No es posible concluir que Lagevrio reduzca el riesgo de hospitalización y muerte, o que acorte la duración de la enfermedad y el tiempo de recuperación”, ha anunciado este viernes la EMA en un comunicado. MSD y Ridgeback Biotherapeutics, la compañía con la que ha desarrollado el fármaco, han anunciado que apelarán la decisión y solicitarán un nuevo examen de los datos disponibles. “La recomendación de la EMA no refleja los datos convincentes” de los últimos ensayos y del uso del tratamiento en los hospitales, ha afirmado el jefe de investigación de MSD, según declaraciones recogidas por Reuters.

El fármaco ha sido poco utilizado en España, según fuentes sanitarias. MSD lo puso a disposición de varios hospitales como parte de sus investigaciones y el Ministerio de Sanidad lo habilitó como tratamiento de uso en situaciones especiales. El Gobierno llegó a anunciar que se sumaría a la compra centralizada de la Comisión Europea, de la misma manera que lo hizo con las vacunas frente al virus o tratamientos como el Paxlovid. “Lo cierto es que la compra masiva del Lagevrio quedó paralizada cuando empezaron a surgir los primeros datos que cuestionaban su eficacia”, explican estas fuentes.

Paxlovid en British Columbia – análisis interino de resultados en la vida real

Therapeutics Letter 2023, 141

<https://www.ti.ubc.ca/es/2023/03/03/141-paxlovid-en-british-columbia-analisis-interino-de-resultados-en-la-vida-real/> (de libre acceso en español)

Nirmatrelvir y ritonavir (NMV-r; Paxlovid®) es una combinación de medicamentos antivirales orales que interacciona con una enzima proteasa clave del SARS-CoV-2. Fue aprobado por Health Canada el 17 de enero de 2022 para el tratamiento de la enfermedad de Covid-19 de leve a moderada en pacientes adultos con alto riesgo de hospitalización o muerte. El coste inicial en EE.UU. fue de 529 US\$/persona; el precio negociado

Uso reducido

España sí compró más de 340.000 tratamientos de Paxlovid, en los que invirtió 164 millones de euros, aunque su uso también ha sido más reducido de lo previsto debido a los recelos de muchos médicos a utilizarlo por sus incompatibilidades con otras medicinas.

MSD anunció en octubre de 2021 que los primeros ensayos del molnupiravir revelaban que el tratamiento había logrado reducir las muertes por covid en un 50%. Dos meses más tarde, sin embargo, la propia compañía rebajó ese porcentaje al 30%. En ese tiempo, además, Pfizer presentó los primeros resultados del Paxlovid, que apuntaban que el número de hospitalizaciones podían reducirse en un 89% gracias a esta terapia, lo que marcó el inicio del declive del molnupiravir.

Estos tratamientos orales fueron recibidos con grandes expectativas por los sistemas sanitarios porque cubrían una necesidad no cubierta durante la pandemia. Los anticuerpos monoclonales, de dispensación hospitalaria, sí habían logrado resultados esperanzadores con los enfermos ya ingresados y que necesitaban oxígeno. Los médicos, sin embargo, no disponían de ninguna alternativa para que la enfermedad no progresara en aquellos nuevos casos positivos que aún no habían empezado a desarrollar síntomas graves y que tenían factores de riesgo. La comodidad de un tratamiento oral, que los pacientes podían seguir desde casa sin acudir a los colapsados hospitales, era una gran esperanza que, con el molnupiravir, finalmente se ha visto defraudada.

Referencias

1. EMA Refusal of the marketing authorisation for Lagevrio (molnupiravir), 23 de febrero de 2023 EMA/82948/2023 Rev.1 EMEA/H/C/005789

en Canadá es secreto. Este número aborda los aspectos más destacados del análisis interino post-autorización realizado por Therapeutics Initiative a través de las recetas de NMV-r prescritas en British Columbia. El análisis final se realizará previsiblemente a lo largo de 2023.

Puede leer el artículo completo en el enlace que aparece en el encabezado. A continuación, reproducimos las conclusiones

- La evidencia de la eficacia de NMV-r (Paxlovid®) derivada de pacientes de alto riesgo no vacunados en 2021 puede ser irrelevante para los pacientes de British Columbia en 2023. En pacientes de bajo riesgo, no se han probado los beneficios.

- Encontramos evidencia que sugiere algún beneficio en grupos definidos de alto riesgo en British Columbia durante 2022.
- La iniciativa temporal de PharmaCare para el registro de reacciones adversas a medicamentos puede llevar a una mejora en su documentación en el futuro.

En EE UU ya no se requieren pruebas para acceder a Paxlovid

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)

Tags: covid, restricciones al uso de Paxlovid, interacciones Paxlovid, sobreutilización Paxlovid

Una noticia publicada en Endpoints [1] dice que a partir del 1 de febrero de 2023 los médicos y los farmacéuticos podrán recetar Paxlovid sin tener un resultado positivo en la prueba de covid 19. A partir de esa fecha, la autorización para uso en emergencia solo exigirá que los adultos y niños mayores de 12 años tengan un diagnóstico de covid de leve a moderado.

Tener un diagnóstico es importante porque siendo el único tratamiento ambulatorio existente, no hay que empezar a usar Paxlovid solo por comodidad. Para Walid Gellad, director del Centro de Prescripción y Política Farmacéutica de la Universidad de Pittsburg, el tratamiento sin tener una prueba positiva solo se debería entregar a personas en alto riesgo, por lo que es una política que si se aplica correctamente solo abordará una parte

minúscula de la infrautilización, y en cambio podría aumentar la sobreutilización.

La sobreutilización de Paxlovid es problemática porque ya hay coronavirus que han desarrollado resistencias, y podrían surgir muchas más.

La FDA también ha permitido que se prescriba molnupiravir sin necesidad de dar positivo a una prueba. Esto ocurre después de que la FDA restringiera el año pasado la prescripción del antiviral a "prescriptores tradicionales (por ejemplo, médicos, enfermeras de práctica avanzada y asistentes médicos)".

Fuente Original

1. Schloesser P. FDA axes requirement for positive Covid test before Paxlovid use. Endpoints, 1 de febrero de 2023 <https://endpts.com/fda-axes-requirement-for-positive-covid-test-before-paxlovid-use/>

Entrevista

Derek Stewart (ESCP): "Existe una plétora de evidencia de que los medicamentos no siempre se recetan y usan de manera óptima"

Manuel F. Bustelo

Diario Médico, 1 de julio de 2023

<https://www.diariomedico.com/farmacia/profesion/derek-stewart-escp-existe-una-pletora-de-evidencia-de-que-los-medicamentos-no-siempre-se-recetan-y-usan-de-manera-optima.html>

El presidente de la Sociedad Europea de Farmacia Clínica analiza, en una entrevista con este periódico, cuáles son los principales retos en esta área.

A priori, para algunos, el concepto farmacia clínica puede resultar abstracto, e incluso ambiguo. Sin embargo, les sorprenderá saber que es el campo de la profesión que tiene como objetivo optimizar el uso de los medicamentos a través de la práctica y de la investigación para lograr objetivos de salud centrados en el paciente. Y es que se trata de una disciplina que, además de estar integrada como parte de la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (Sefac), cuenta incluso con una organización continental: la Sociedad Europea de Farmacia Clínica (ESCP, por sus siglas en inglés), que fue fundada hace más de 40 años.

En sus más de cuatro décadas, esta institución europea ha puesto en marcha numerosas acciones asistenciales, formativas y de investigación, y ha impulsado modelos de atención encaminados a conseguir su objetivo, otorgando al farmacéutico un papel

protagonista, no solo como profesional cualificado y capacitado, sino también como agente de salud integrado en el equipo multidisciplinar, capaz de ofrecer servicios y de adaptarse a las demandas sanitarias de la población. La ESCP está presidida por Derek Stewart, farmacéutico escocés, académico, investigador, profesor de la Universidad de Catar y director del International Journal of Clinical Pharmacy.

Para conocer desde una visión internacional cuál es la misión de la farmacia clínica, cuál es su aplicación en la práctica diaria y hacia dónde se dirige, Stewart, en una entrevista con este periódico, da respuesta a estas cuestiones y analiza cuáles son los principales retos de futuro en esta área.

Pregunta. ¿Cuáles son los orígenes de la ESCP?

Respuesta. La ESCP fue fundada en 1979 por facultativos clínicos, investigadores y educadores de varios países de Europa. Desde su fundación, el crecimiento de la farmacia clínica en muchos países del continente ha sido gradual y sostenido.

P. ¿Cuáles son actualmente sus principales desafíos y objetivos?

R. La ESCP es un referente internacional en el avance de la farmacia clínica en innovación y calidad a través de la formación, la práctica asistencial y la investigación. Su misión es promover, apoyar e implementar todos estos ámbitos y lograr resultados en salud que redunden en los pacientes y en la sociedad en general. Se trata de una sociedad que entiende la farmacia clínica tanto como una disciplina profesional como como un ámbito de investigación, y su fin principal es optimizar la utilización de medicamentos para lograr objetivos de salud pública y centrados en los ciudadanos.

En la práctica, la farmacia clínica abarca actividades cognitivas, gerenciales e interpersonales dirigidas a todas las etapas del proceso del uso de medicamentos; y, como campo de investigación busca generar conocimientos que se extrapolen a la toma de decisiones clínicas, y a las organizaciones y políticas sanitarias. También en la práctica, está restringida a los miembros de los equipos de Farmacia. Se puede practicar independientemente del ámbito laboral y, aunque abarca la atención farmacéutica, no se limita a ella.

P. ¿Se trata, entonces, de un campo profesional en expansión?

R. La farmacia clínica se practica en muchos países desde hace más de medio siglo y ha surgido más recientemente en otros. Si bien las funciones las realizan en gran medida los farmacéuticos, el personal técnico cuenta con roles definidos en varios países. Se trata de una práctica que se encuentra presente en todos los ámbitos de la atención sanitaria: pacientes hospitalizados y externos, farmacias comunitarias, centros de salud, Administración sanitaria, cuidado ambulatorio, y muchos más. Además, es un componente central de los programas de grado y posgrado en toda Europa y más allá.

P. ¿Cuáles son los principales trabajos que se están llevando a cabo para optimizar la utilización de los medicamentos?

R. Contamos con iniciativas y actividades dirigidas tanto a miembros como a no miembros. Somos una sociedad fuerte y dinámica, con impacto en la práctica profesional, y como comunidad internacional buscamos ofrecer oportunidades que permitan contribuir al desarrollo de la farmacia clínica en todo el mundo. Nuestros integrantes tienen acceso a una red de experiencias, conocimientos prácticos, formación e investigación, y perseguimos además que desarrollen y compartan sus experiencias.

Cada año organizamos dos reuniones internacionales. En primavera celebramos un taller internacional de dos días que se centra en un área clínica específica. En abril de 2023 estaremos en Amberes, Bélgica, con el tema Farmacia clínica avanzada y atención en diabetes y comorbilidades cardiovasculares. Y en otoño tenemos un simposio internacional de tres días que tiende a ser más general. En octubre de 2023 estaremos en Aberdeen, Escocia, abordando el tema Innovaciones en la práctica, la educación y la investigación de la farmacia clínica. Cada evento cuenta con lecciones magistrales impartidas por expertos internacionales, talleres interactivos y presentaciones de

investigaciones que se han llevado a cabo, y suponen grandes oportunidades para establecer contactos.

También contamos con un programa anual de seminarios web on line para miembros y no miembros y disponemos de grupos de trabajo que permiten debates, desarrollo formativo, investigación y trabajo en red. Además, para ayudar a que nuestros miembros se mantengan actualizados, les ofrecemos acceso gratuito a International Journal of Clinical Pharmacy y a Drugs and Therapy Perspectives, y también tienen acceso a una gran variedad de recursos de investigación, formación y puesta en práctica de la farmacia clínica. Por ejemplo, publicamos documentos de mejores prácticas que permiten a otros comprender cómo se han desarrollado e implementado. En definitiva, damos la bienvenida a farmacéuticos, técnicos de farmacia, académicos, investigadores, estudiantes y muchos otros que quieran ser miembros de la ESCP, ya que nuestros miembros pueden provenir de cualquier ámbito de la atención sanitaria de cualquier país, no solo de Europa.

P. ¿Por qué consideran que la optimización en el uso de los fármacos requiere un abordaje prioritario y decidido?

R. Existe una plétora de evidencia de que los medicamentos no siempre se recetan y usan de manera óptima. Y también hay evidencia abrumadora de que los farmacéuticos y sus equipos pueden mejorar el uso de los medicamentos, generando resultados de los que se beneficiarán los pacientes. Además, la farmacia clínica permite ir más lejos, ya que se extienden más allá del uso de los medicamentos para el manejo de enfermedades y en pro de la salud pública.

P. La ESCP considera que la farmacia clínica debe promoverse trabajando sobre tres pilares: la educación, la práctica y la investigación. Empezando por el primero: ¿qué aspectos formativos son imprescindibles para que la farmacia clínica se difunda y genere resultados en salud?

R. La formación es fundamental para todas las actividades y avances relacionados con la salud. Es algo que comienza en el grado y que se extiende a toda la práctica profesional a través del aprendizaje continuo. La ESCP ha realizado recientemente un trabajo que ha permitido mapear la formación en farmacia clínica en toda Europa en términos de desarrollo tanto en el grado, como en posgrados y en el entorno profesional. Los resultados mostraron que casi todos los países muestran aspectos ligados a la farmacia clínica a nivel de grado, un poco menos a nivel de posgrado y menos aún a nivel de desarrollo profesional. Además, se percibió una amplia variabilidad entre países tanto en la propia educación como en su puesta en práctica.

P. En cuanto al segundo pilar, el de la práctica profesional, ¿cómo pueden los farmacéuticos aplicar la farmacia clínica en su labor diaria?

R. La práctica de la farmacia clínica se puede llevar a cabo tanto a nivel de la población general como individualmente con cada persona. A nivel de la población, se realiza participando e impulsando distintas acciones e iniciativas: comités terapéuticos y de medicamentos, toma de decisiones basada en la evidencia, gestión de formularios, guías de desarrollo e implementación, selección y compra de medicamentos, información sobre

fármacos, evaluación económica, rediseño de servicios integrados, servicios de salud pública, servicios de farmacogenética y genómica, gestión de medicamentos, investigación, auditorías...

A nivel de persona individual, la farmacia clínica busca garantizar que a todos los pacientes se les recete el medicamento correcto, en la dosis correcta, en la formulación correcta, durante la duración correcta y con el seguimiento correcto. Se centra en actividades que incluyen análisis del historial farmacológico y conciliación de la medicación; toma de decisiones individualizada y basada en la evidencia; selección, prescripción y seguimiento de medicamentos; asesoramiento y seguimiento; manejo de enfermedades agudas y crónicas; promoción de la salud...

P. Y en tercer lugar, en cuanto a la investigación en farmacia clínica: ¿qué elementos son imprescindibles para impulsarla?

R. La investigación es clave para toda la práctica y la formación en farmacia clínica. Una investigación de alta calidad puede ayudar a definir qué servicios necesita la población y cuál es la mejor manera de proporcionarlos. Estudiar bien qué servicios ofrecer proporciona evidencia sobre su efectividad, rentabilidad y aceptabilidad, y ayuda al desarrollo de políticas sanitarias. Lo mismo ocurre con la educación: necesitamos saber cómo educar mejor a los estudiantes y profesionales, y cómo las diferentes profesiones pueden trabajar juntas para beneficiar a los pacientes y a la población en general.

P. ¿Existen diferencias notables entre los países de Europa en cuanto a la implementación de la farmacia clínica?

R. Sí, en algunos países la farmacia clínica está en sus inicios, mientras que en otros está muy bien desarrollada en todos los ámbitos. Un ejemplo de ello es Reino Unido, donde los farmacéuticos pueden formarse como prescriptores con las mismas capacidades de prescripción que los médicos. Es por ello que necesitamos generar evidencia a través de la investigación sobre los beneficios de la farmacia clínica para que estos modelos puedan difundirse.

Sobre esta cuestión, la iniciativa ESCP Best Practice Papers permite comprender cómo se han desarrollado las mejores prácticas y cuáles fueron las barreras que se tuvieron que superar. Se trata de casos que pueden servir de ejemplos y ayudar a otros.

P. ¿En qué punto está España en cuanto a la implantación de la farmacia clínica?

R. En España se están desarrollando modelos de práctica de farmacia clínica. Por citar alguno, hay centros y hospitales que cuentan con servicios avanzados de farmacia clínica y, en otros, estos servicios están en desarrollo. En cuanto a los farmacéuticos comunitarios, trabajan en estrecha colaboración con los pacientes para tratar dolencias menores y asesorar sobre la mejor manera de usar los medicamentos prescritos.

P. ¿Son conscientes las administraciones sanitarias europeas de que es necesario implementar políticas que promuevan la farmacia clínica?

R. Estamos trabajando arduamente para crear conciencia sobre la farmacia clínica entre las partes interesadas y los gobiernos. Junto con la Asociación Europea de Farmacéuticos Hospitalarios (EAHP, por sus siglas en inglés) hemos desarrollado un Juramento a la Sociedad, que se lanzó en octubre de 2021 en un evento que reunió a partes interesadas clave, como el miembro del Parlamento Europeo István Ujhelyi y otros representantes internacionales. El juramento a la sociedad lo abarca todo y actúa como un contrato de excelencia en la prestación de atención compasiva al paciente, trabajando como parte del equipo de atención sanitaria, promoviendo la profesión farmacéutica y mostrando cómo trabajan los farmacéuticos clínicos todos los días.

Además, los talleres y simposios anuales de ESCP se llevan a cabo en diferentes países europeos cada año, lo que supone una gran oportunidad para exhibir la farmacia clínica en distintos lugares.

Herramientas Útiles

Un método de reducción de dosis del tratamiento antipsicótico que puede minimizar el riesgo de recaída

Emilio Pol Yanguas

Primavera vocal, marzo 2023

<https://primeravocal.org/un-metodo-de-reduccion-de-dosis-del-tratamiento-antipsicotico-que-puede-minimizar-el-riesgo-de-recaida/>

En este artículo, Emilio Pol Yanguas traduce y hace dos comentarios del artículo: Horowitz MA, Jauhar S, Natesan S, Murray RM t Taylor D. A Method for Tapering Antipsychotic Treatment That May Minimize the Risk of Relapse. *Schizophrenia Bulletin* vol. 47 no. 4 pp. 1116–1129, 2021 doi:10.1093/schbul/sbab017.

<https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/47/4/1116/6178746>

A continuación, reproducimos algunos párrafos y animamos a los lectores a leer el artículo completo en el enlace que aparece en el encabezado.

El proceso de interrupción del antipsicótico puede relacionarse con recaídas, y el riesgo de recaída puede minimizarse al hacer una reducción más gradual de la dosis. Los autores sugieren que cuando se retiren los antipsicóticos, se haga gradualmente (en meses o años) y de manera hiperbólica (para reducir el bloqueo D2 “en cantidades iguales”): es decir, reduciendo a un cuarto (o a la mitad) de la dosis más reciente del antipsicótico, secuencialmente (de modo que las reducciones sean menores y menores en tamaño a medida que la dosis total disminuye), a intervalos de 3-6 meses, titulando la tolerancia individual. Algunos pacientes pueden preferir reducir el 10% o menos de su

dosis más reciente cada mes. La dosis final antes de completar la interrupción puede ser tan pequeña como 1/40 de la dosis terapéutica. Esta propuesta debe ser estudiada en ensayos controlados aleatorizados.

En una era de paternalismo menguante y toma de decisiones compartidas, la preferencia del paciente se enfatiza cada vez más. En la práctica, estas preferencias frecuentemente incluyen peticiones de reducción o interrupción de la medicación antipsicótica de personas con trastornos psicóticos.

Estos conceptos están relacionados con el concepto más amplio de deprescripción en medicina, como parte de la práctica de prescripción de gran calidad, que intenta encontrar el balance óptimo de beneficios y daños en el uso de estas medicaciones.

Aunque la evidencia del beneficio de la medicación antipsicótica en el tratamiento a corto plazo está bien establecida, hay un debate en curso sobre la necesidad y el beneficio de la profilaxis a largo plazo en todas las personas con esquizofrenia, por los efectos adversos que se producen (discinesia tardía, efectos metabólicos y sobre la estructura cerebral) y por las preferencias de los pacientes.

Actualmente hay dudas significativas sobre la proporción de pacientes que pueden ser capaces de permanecer bien sin antipsicótico, pero algunos sugieren que pueden ser de hasta el 40%. Los pacientes frecuentemente priorizan el funcionamiento social sobre la reducción de los síntomas. En este artículo exploramos lo que se conoce sobre reducción o discontinuación de antipsicóticos, incluyendo los síndromes de retirada, y planteamos algunos principios para la reducción e interrupción de los antipsicóticos de manera que se minimicen los riesgos de recaída.

Aunque no es ampliamente reconocido, pueden ocurrir síntomas de retirada al cesar antipsicóticos tanto de primera como de segunda generación (APG y ASG). Estos síntomas pueden agruparse en síntomas somáticos (náuseas, sudoración, etc.), síntomas motores y síntomas psicológicos (incluyendo psicosis). Los síntomas autonómicos y somáticos que se producen con el cese generalmente comienzan dentro de días después de la reducción de la dosis y se resuelven al cabo de semanas. Por ejemplo, después de solo 4 semanas de tratamiento con clozapina, el 13% de los pacientes que dejan el medicamento abruptamente experimentan síntomas de moderado a graves como náuseas, vómitos y diarrea, con el 40% experimentan síntomas leves. El rebote colinérgico puede caracterizarse también por agitación, miedo y alucinaciones, los cuales se pueden confundir con recaída psicótica.

Los síntomas motores pueden ocurrir más comúnmente con la retirada de APG pero también con ASG, y consisten en discinesia, parkinsonismo y síndrome neuroléptico maligno (SNM). Los síntomas se desarrollan a lo largo de semanas tras la retirada y pueden persistir durante meses. Se han informado de una incidencia de síntomas motores de retirada del 31-50% después de la retirada abrupta de APG, si la duración del tratamiento ha sido larga. Los ASG, incluyendo risperidona y aripiprazol se pueden asociar a discinesia tardía tras la interrupción. El SNM ocurre con la retirada abrupta de antipsicóticos, particularmente clozapina.

Las guías de tratamiento no suelen mencionar la deprescripción o la reducción de dosis de antipsicóticos, aunque algunas guías actuales alientan la reducción de dosis hasta las mínimas efectivas sin especificar cómo hacerlo. El principal medio para mitigar los síntomas de retirada es reducir la velocidad con que se perturba el equilibrio, dando tiempo a la reversión de la neuroadaptación subyacente hasta volver al nivel basal. La disminución gradual de los antipsicóticos, cuando el cese es el objetivo, se aconseja en ocasiones basándose en este principio. El descenso gradual puede reducir la probabilidad e intensidad de los síntomas de retirada, incluyendo, potencialmente, el riesgo de psicosis por retirada. La persistencia de DT, la manifestación más visible de hipersensibilidad dopaminérgica durante un tiempo considerable después de la interrupción del antipsicóticos proporciona evidencia de que la neuroadaptación a los antipsicóticos persiste durante muchos años y apoya la idea de una reducción de dosis gradual y prolongada.

En una revisión temprana de estudios se encontró que tomaba 2-5 años para que se reviertan el 60-90% de los síntomas de DT tras cesar el antipsicótico. Otro estudio encontró que el 92,8% de los pacientes alcanzó una reducción del 50% en los síntomas de DT 46 semanas después de discontinuar tratamientos antipsicóticos que en promedio habían utilizado alrededor de 10 años.

Hay evidencia que apoya la noción de que un periodo de reducción prolongado puede conducir a menores tasas de recaídas en comparación con periodos de retirada más rápidos. Un metaanálisis de estudios que examina las recaídas comparando la interrupción abrupta con reducción "gradual" (periodo promedio de 4 semanas), no encontró beneficio significativo para esta reducción gradual sobre la interrupción abrupta. Sin embargo, 4 semanas es un periodo breve y un metaanálisis más reciente encontró una relación dosis respuesta inversa entre la duración de la discontinuación y la tasa de recaídas a lo largo del año siguiente: la interrupción abrupta condujo a recaídas en el 77% de los pacientes; la retirada a lo largo de 1-2 semanas a recaídas en el 57%; en 3-10 semanas al 47%; y la retirada a lo largo de más de 10 semanas condujo a tasas de recaídas en el 31%.

La relación entre dosis de antipsicótico y efecto en los receptores diana también puede dar información para la reducción de dosis. Tomando el ejemplo del haloperidol se puede notar que una reducción lineal de la dosis desde la dosis terapéutica de 4mg produce crecientes incrementos en la reducción de puntos porcentuales de antagonismo D2: 3,5 puntos porcentuales (de 4 a 3mg); 6,1 puntos porcentuales (de 3 a 2mg), 13,7 puntos porcentuales (de 2 a 1mg), y 55,7 puntos porcentuales (de 1 a 0mg). Esto hace, por tanto, probable que los estudios de discontinuación que emplean reducciones lineales de las dosis, como se recomienda en algunas guías, induzcan reacciones de retirada (incluyendo, potencialmente psicosis por retirada) dado que la reducción en el antagonismo D2 se hace cada vez mayor, causando mayor probabilidad de rebote dopaminérgico.

Dado que la reducción en el antagonismo dopaminérgico en los receptores D2 ha sido implicada en muchos de los fenómenos de retirada atribuidos a los antipsicóticos, incluyendo los síntomas postpsicóticos, sugerimos que los regímenes de desescalada de dosis deben intentar reducir el antagonismo del receptor D2 de

forma lineal, proporcionando entre cada reducción de dosis el tiempo adecuado para permitir la adaptación a la dosis menor de fármaco, ya que así se puede producir perturbaciones del sistema “más regularmente distribuidas”, lo cual minimiza los efectos asociados a la retirada. En ausencia de datos humanos directos sobre el tiempo que toma revertir la adaptación del receptor D2, podemos guiarnos por la observación de que la DT mejora en 2-3 años, y este es el mismo periodo de tiempo en el cual las tasas de recaídas de los sujetos discontinuados de la medicación convergen con las tasas de recaídas de los sujetos mantenidos con la medicación, sugerimos que este puede ser un periodo de tiempo razonable a lo largo del cual ir reduciendo la dosis de sujetos que hayan recibido la dosis de antipsicótico crónicamente.

Un estudio investigó la reducción de antipsicóticos en pacientes con psicosis en remisión reduciendo el 25% de la dosis más reciente cada 6 meses (un patrón logarítmico de se aproxima estrechamente a la reducción hiperbólica de las dosis), con 3 cuartos de los pacientes capaces de alcanzar entre el 25% y el 71,4% de la reducción sin recaída en el primer año del estudio. Otro estudio piloto encontró que los pacientes con esquizofrenia crónica en promedio alcanzaron el 42% en la reducción de la dosis antipsicóticos a lo largo de 6 meses sin mostrar diferencias en las tasas de recaídas respecto pacientes mantenidos con antipsicóticos. Esto sugiere que muchos pacientes pueden tolerar reducciones del 25-50% de la dosis más reciente cada 3-6 meses. Menores reducciones (tales como el 10% de la dosis más reciente) hecha cada más tiempo puede ser más tolerable.

Es probable que haya una considerable variabilidad interindividual en este proceso, con pacientes capaces de tolerar muy diferentes velocidades de reducción: algunos pacientes tratados crónicamente pueden necesitar periodos más largos, y algunos pacientes tratados durante periodos breves de tiempo pueden tolerar periodos de reducción más cortos. Sin embargo, sugerimos que, incluso con los protocolos de reducción rápida de dosis, esta debe seguir un curso hiperbólico para lograr cambios “uniformemente distribuidos” en los receptores.

Si la razón para la interrupción es apremiante, tal como una reacción adversa grave, tales esquemas necesitan ser mucho más rápidos, aun reconociendo el riesgo incrementado de síntomas de retirada. En pacientes con pobre cumplimiento, tales reducciones prolongadas pueden ser un problema, aunque la reducción de los efectos adversos molestos y la posibilidad de suspender el fármaco pueden fortalecer el compromiso con el proceso.

Un ejemplo de régimen de reducción de dosis de haloperidol, tomando en cuenta la facilidad de administración y la ocupación D2, podría ser una reducción de la dosis de 4 a 3 a 2 a 1,5 a 0,75 a 0,5 a 0,375 a 0,25 a 0,125 a 0,06 a 0mg, necesitando fracciones de comprimidos y formulaciones líquidas para las dosis menores. El tamaño de las reducciones puede ser menor o el tiempo entre dosis aumentarse si los pacientes experimentan un aumento significativo de los síntomas. Puede ser aconsejable mantener la dosis por un periodo de tiempo prolongado o incrementar hasta la dosis previamente tolerada si el paciente experimenta síntomas significativos; posteriormente algunos pueden ser capaces de tolerar reducciones más lentas o más graduales.

Los medicamentos inyectables de depósito proporcionan una opción útil de desescalada, ya que sus prolongadas vidas de hemieliminación presentan una forma de incorporada de desescalada.

Para fármacos con vida de hemieliminación corta o con característica “salida rápida”, como clozapina o quetiapina con reputación de rápida aparición de psicosis tras la retirada, se requiere mayor precaución y pueden ser necesarias reducciones de dosis correspondientes a 2,5-5 puntos porcentuales de ocupación D2 (o colinérgicos o histaminérgicos) cada 6-12 semanas, dependiendo de la respuesta individual. Hay evidencia reciente de que fármacos como aripiprazol que son agonistas parciales de los receptores D2 tienen menor probabilidad de inducir hipersensibilidad dopaminérgica (como evidencia tasas muy bajas de DT) y puede ser menos probable que cause recaída al interrumpirlo.

Este artículo ofrece algunos principios farmacológicos que pueden ayudar con la retirada de antipsicóticos. Anticipamos que estos regímenes pueden reducir las recaídas durante y después de la interrupción. Como mínimo, debe reconocerse que periodos de desescalada gradual de semanas hasta dosis de medicación mínimas o mitad de las mínimas terapéuticas probablemente son inadecuada para evitar síntomas de retirada, incluyendo recaídas tempranas. En aquellos que hayan recibido antipsicóticos durante periodos prolongados, los regímenes de desescalada gradual durante meses y años hasta porciones pequeñas de dosis del fármaco son probablemente más efectivos. La hipótesis planteada en este artículo debe ser examinada en ensayos de retirada gradual de antipsicóticos, incluyendo lentos descensos hasta dosis finales bajas antes de completar el cese, incluyendo el uso de preparaciones de depósito. Se requiere el establecimiento de recomendaciones-formales que guíen la reducción de antipsicóticos.

Comentario 1.

Solo algunos de los medicamentos antipsicóticos orales presentan formas orales líquidas que permitan obtener cantidades pequeñas con facilidad. Son especialmente problemáticos los medicamentos que como clozapina, que requiere descensos muy pequeños de dosis en los últimos periodos de retirada [1, la dosis más pequeña comercialmente disponible de clozapina es en comprimidos de tamaño diminuto difíciles de fraccionar, pero también existen presentaciones en forma de comprimidos bucales dispersables [2], a partir de ellos se pueden realizar suspensiones extemporáneas, justo antes de tomarlas, por ejemplo, dispersando el comprimido de menor dosis en un volumen de 10ml de agua, leche o zumo, cada ml de esta suspensión contendrá la cantidad de sustancia activa correspondiente a 1/10 del comprimido original. Si el comprimido no fuera dispersable también se podría realizar la misma operación, previa trituración. Es conveniente agitar bien la solución antes de tomar la parte a ingerir, e ingerirla inmediatamente. El farmacéutico de la comunidad podría ser de ayuda en caso necesario [3].

Los medicamentos orales de liberación modificada no son susceptibles de triturar ni de dispersar, sin alterar las características biofarmacéuticas de los mismos. Por tanto, no permiten el descenso gradual de la dosis a administrar. En el caso de quetiapina se dispone de presentaciones de una forma farmacéutica convencional de baja dosificación [4] que permite

realizar una suspensión extemporánea. En el caso paliperidona que se presenta en comprimidos de liberación modificada por mecanismo osmótico, sistema OROS, lo que impide la trituración extemporánea, y además la forma farmacéutica de menor dosificación comercialmente disponible es de 1,5mg [5] que implica una elevada ocupación de receptores D2 >40% [6], hace necesario recurrir a un cambio a risperidona solución oral a la dosis equivalente (6mg de paliperidona oral equivalen a 5 mg de risperidona oral [7] y proceder al descenso progresivo de la dosis. Este cambio es razonable ya que paliperidona es el principal metabolito de risperidona.

El problema más importante se presenta con la retirada de asenapina, ya que este fármaco debe ser absorbido en la mucosa bucal, lo que es imposible si se realiza una suspensión que forzosamente será deglutida. La ficha técnica de asenapina (Sicrest) indica que pierde la biodisponibilidad al ser ingerida [8].

Bibliografía

- 1 Blackman G, Oloyede E, Horowitz M, Harland R, Taylor D, MacCabe J, McGuire P. Reducing the Risk of Withdrawal Symptoms and Relapse Following Clozapine Discontinuation-Is It Feasible to Develop Evidence-Based Guidelines? *Schizophr Bull.* 2022 Jan 21;48(1):176-189. doi: 10.1093/schbul/sbab103.
- 2 Clozapina Ficha técnica Nemea 25mg bucodispersible [FT_83970.pdf](https://www.aemps.es/medicamentos/medicamentos-de-uso-oral/clozapina-ficha-tecnica-nemea-25mg-bucodispersible) ([aemps.es](https://www.aemps.es))
- 3 Apolo Carvajal F, González Martínez M, Capilla Santamaría E, Cáliz Hernández B, Cañamares Orbis I, Martínez Casanova N, et al. Adecuación de la medicación oral en personas institucionalizadas en residencias de mayores a los que se les tritura la medicación: Estudio ADECUA. *Farm Hosp.* 2016;40(6):514-528.
- 4 Quetiapina [FICHA TECNICA SEROQUEL 25 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA](https://www.aemps.es/medicamentos/medicamentos-de-uso-oral/quetiapina-ficha-tecnica-seroquel-25-mg-comprimidos-recubiertos-con-película) ([aemps.es](https://www.aemps.es))
- 5 Paliperidona [FICHA TECNICA INVEGA 3 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA](https://www.aemps.es/medicamentos/medicamentos-de-uso-oral/paliperidona-ficha-tecnica-invega-3-mg-comprimidos-de-liberacion-prolongada) ([aemps.es](https://www.aemps.es))
- 6 Horowitz MA, Jauhar S, Natesan S, Murray RM t Taylor D. A Method for Tapering Antipsychotic Treatment That May Minimize the Risk of Relapse.-Material suplementario. *Schizophrenia Bulletin* 2021; 47: 1116–1129, 2021 doi:10.1093/schbul/sbab017)
7. [WHOCC - ATC/DDD Index](https://www.who.int/medicines/whocc/atcddd/)
8. Asenapina Ficha técnica Tecnica [Sycrest, INN-asenapine maleate](https://www.aemps.es/medicamentos/medicamentos-de-uso-oral/asenapina-ficha-tecnica-sicrest-inn-asenapine-maleate) ([aemps.es](https://www.aemps.es))

Comentario 2

Los antipsicóticos inyectables de larga duración consisten en la administración de una cantidad importante de fármaco, como para cubrir el periodo de tiempo preestablecido, que no está inmediatamente biodisponible y que funciona como un depósito, ubicado en el tejido muscular, a partir del cual se va liberando lentamente el principio activo al torrente circulatorio [1,2]. El modelo farmacocinético podría asimilarse a una perfusión continua, con una dosis de carga al inicio de cada intervalo de dosificación, y en el caso de Risperdal consta con un periodo de latencia previo [2,3].

La prolongación del efecto se debe a que la liberación progresiva de fármaco desde el depósito intramuscular mantiene relativamente constante la concentración plasmática durante el intervalo de tiempo entre dosis. Este fenómeno está determinado por la constante de liberación desde el depósito intramuscular al torrente circulatorio, esto tiene como consecuencia que tras la administración de una dosis se obtengan vidas de hemieliminación aparentemente largas. El valor muy prologado de estas vidas de hemieliminación aparentes está más

determinado por la velocidad de liberación desde el depósito que por la vida de hemieliminación del principio activo liberado. Una vez agotado el depósito intramuscular ya no se produce más liberación de fármaco al torrente circulatorio, la velocidad de caída del nivel plasmático subsiguiente depende únicamente de la vida de hemieliminación del fármaco base, que es en comparación cortísima. Es lo que se conoce como fenómeno “flip-flop” en los medicamentos de liberación modificada [4].

Como se sabe, hay una relación hiperbólica entre concentraciones plasmáticas y % de ocupación de receptores D2, lo que significa que las pequeñas caídas adicionales de concentraciones plasmáticas bajas supongan cambios importantes en la desocupación de receptores, con los consiguientes fenómenos de abstinencia [5]. Esto es coherente con la aseveración de muchos psiquiatras clínicos que dicen observar cambios psicopatológicos y conductuales en los pacientes si la siguiente dosis de antipsicótico de depósito se demora, incluso en usuarios crónicos algunos clínicos detectan estos cambios al final de intervalo de dosis. El fenómeno “final de dosis”, aunque comentado entre los familiares y clínicos, no está estudiado para los antipsicóticos, pero es bien conocido en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con levodopa [6], durante el tratamiento con benzodiazepinas de eliminación rápida [7] y con el uso de opiáceos [8, 9].

Considerando los dos párrafos previos, sería conveniente que los medicamentos antipsicóticos inyectables de acción prolongada ofrecieran la posibilidad de ir reduciendo las dosis administradas. Para ello es necesario que proporcionen información de la concentración de principio activo en las suspensiones obtenidas, y que la jeringa proporcionada estuviera graduada convenientemente, u ofrecer la posibilidad de usar una jeringa graduada.

Bibliografía.

- 1 Jann MW, Ereshefsky L, Saklad SR. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. *Clin Pharmacokinet.* 1985 Jul-Aug;10(4):315-33. doi: 10.2165/00003088-198510040-00003.
- 2 Correll CU, Kim E, Sliwa JK, Hamm W, Gopal S, Mathews M, Venkatasubramanian R, Saklad SR. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs.* 2021 Jan;35(1):39-59. doi: 10.1007/s40263-020-00779-5. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507525; PMCID: PMC7873121.
- 3 Spanarello S, La Ferla T. The pharmacokinetics of long-acting antipsychotic medications. *Curr Clin Pharmacol.* 2014;9(3):310-7. doi: 10.2174/15748847113089990051. PMID: 23343447.
- 4 Yáñez JA, Remsberg CM, Sayre CL, Forrest ML, Davies NM. Flip-flop pharmacokinetics--delivering a reversal of disposition: challenges and opportunities during drug development. *Ther Deliv.* 2011 May;2(5):643-72. doi: 10.4155/tde.11.19. PMID: 21837267; PMCID: PMC3152312.
- 5 Horowitz MA, Jauhar S, Natesan S, Murray RM t Taylor D. A Method for Tapering Antipsychotic Treatment That May Minimize the Risk of Relapse. *Schizophrenia Bulletin* 2021; 47:1116–29, doi:10.1093/schbul/sbab017.
- 6 Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 1998 Aug;51(2 Suppl 2):S25-9. doi: 10.1212/wnl.51.2_suppl_2.s25. PMID: 9711977.
- 7 Herman JB, Brotman AW, Rosenbaum JF. Rebound anxiety in panic disorder patients treated with shorter-acting benzodiazepines. *J Clin Psychiatry.* 1987 Oct;48 Suppl:22-8.
- 8 Rodríguez-Espinosa S, Coloma-Carmona A, Pérez-Carbonell A, Román-Quiles JF, Carballo JL. Clinical and psychological factors

associated with interdose opioid withdrawal in chronic pain population. *J Subst Abuse Treat.* 2021 Oct;129:108386. doi: 10.1016/j.jsat.2021.108386. Epub 2021 Apr 8. PMID: 34080554.
9 Bruneau A, Frimerman L, Verner M, Sirois A, Fournier C, Scott K, Perez J, Shir Y, Martel MO. Day-to-day opioid withdrawal

symptoms, psychological distress, and opioid craving in patients with chronic pain prescribed opioid therapy. *Drug Alcohol Depend.* 2021 Aug 1;225:108787. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108787.

Innovación

Califf: El sistema actual de generación de evidencias en la investigación clínica necesita una renovación

(*Califf: Current evidence generation system in clinical research needs an overhaul*)

Jeff Craven

Regulatory News, 24 de enero de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: medicina basada en evidencia, generar evidencia clínica, FDA, Califf, efectos indeseables de medicamentos, diana terapéutica, participación de pacientes en investigación, involucrar a médicos en investigación

La investigación clínica en los EE UU necesita una renovación para optimizar los resultados en salud, de forma que estén a la altura de los avances de la ciencia biomédica, según una reciente perspectiva redactada por Robert M. Califf, Comisionado de la FDA de los EE UU, y publicada en la revista *Clinical Trials*.

"La ciencia y la tecnología biomédicas atraviesan un período notable de descubrimiento y desarrollo, impulsado en gran parte por las innovaciones de científicos e ingenieros estadounidenses. Lamentablemente, estos avances no se están traduciendo en mejores resultados en la salud de los pacientes y consumidores estadounidenses", escribió Califf en el documento. "Sin embargo, si se apoya en políticas e inversiones eficaces, la intersección de los descubrimientos en ciencia biomédica, tecnología y comunicación tiene el potencial de marcar el comienzo de una nueva era de mejor salud para EE UU y el mundo".

El contraste entre los resultados en materia de salud en EE UU y en otros países es muy marcado y "no está uniformemente distribuido", con disparidades en los resultados en salud en términos de raza, etnia, sexo y género, escribió Califf. Los factores sociales determinantes de la salud, como la situación socioeconómica, la vivienda, la geografía y la situación laboral, también contribuyen a unos resultados negativos en este ámbito. Como consecuencia, la esperanza de vida puede variar en el país por hasta 20 años o más, señaló.

Estos problemas se ven agravados por el índice de fracaso en los productos médicos, que pueden deberse a "efectos no deseados, a la incapacidad de alcanzar eficazmente la diana terapéutica o a efectos deficientes sobre la salud, a pesar de alcanzarla", así como a problemas de diseño o ingeniería. Aunque el sistema actual de precomercialización impide que la mayoría de los productos que no superan las exigencias lleguen al mercado, el proceso es costoso, explica Califf. "El elevado índice de fracaso de los propios productos sugiere que necesitamos un sistema más eficiente que permita más 'tiros a la diana' para desarrollar nuevos productos efectivos".

Califf explicó a grandes rasgos las áreas en las que un nuevo sistema de generación de evidencias podría solucionar estos problemas. Entre las áreas específicas de mejora se incluyen una

mejor integración de datos de alta calidad procedentes de ensayos clínicos, historias clínicas electrónicas y dispositivos/sensores portátiles; centrar las operaciones de investigación clínica para implicar a pacientes y médicos clínicos de primera línea; y crear un sistema de intercambio responsable de datos con constructos éticos.

Una base común de datos, en lugar de un sistema disgregado, podría aumentar el valor de la generación de evidencias y propiciar mejores resultados para los pacientes. "Cerrar la enorme brecha entre lo que necesitamos saber para la práctica basada en la evidencia y lo que realmente sabemos tiene el potencial de permitir grandes mejoras en el estado de salud", escribió Califf.

Además, la FDA puede colaborar con las partes interesadas en el mercado para lograr reformas en las áreas en las que tiene autoridad, según Califf —aunque no profundizó sobre cómo podría lograrse—.

"Dada la tremenda escasez de evidencia necesaria para orientar intervenciones óptimas de salud, aunada a las incompetencias sistémicas y al aumento de los costes, la necesidad de un cambio estructural y un reajuste es obvia", escribió. "Los grandes vacíos en el espacio posterior a la comercialización, donde la FDA suele tener menos influencia directa en la generación de evidencias, requerirán la colaboración de múltiples sectores".

En la fase postcomercialización, la FDA puede ayudar a crear un sistema de generación de evidencias añadiendo en su declaración de objetivos aspectos como "garantizar la inocuidad, eficacia y seguridad de los medicamentos de uso humano y veterinario, de los productos biológicos y de dispositivos médicos" y "ayudar al público a obtener la información precisa y con la base científica que necesita para utilizar productos médicos y alimentos con el fin de mantener y mejorar su salud", señaló Califf.

"La FDA está interesada en un mejor sistema de generación de evidencia que vaya mucho más allá de la fase previa a la comercialización", escribió. "Desarrollar un sistema de este tipo requerirá la acción coordinada en todo el proyecto de investigación clínica".

Referencias

1. Califf RM. Now is the time to fix the evidence generation system. *Clinical Trials.* 2023;20(1):3-12. doi:10.1177/17407745221147689

Por qué inventar una vacuna contra el sida es más difícil que contra el covid

(Why inventing a vaccine for AIDS is tougher than for COVID)

Susan Brink

Goats and Soda, 26 de enero de 2023

<https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2023/01/26/1150851465/why-inventing-a-vaccine-for-aids-is-tougher-than-for-covid>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: variantes de virus, producir vacunas víricas, efectividad de las vacunas víricas, mutaciones de virus, VIH, covid, pandemia

El esfuerzo de cuatro décadas para elaborar una vacuna contra el VIH sufrió un duro golpe la semana pasada con la noticia de que Janssen Pharmaceuticals, una división de Johnson & Johnson, suspendió el único ensayo clínico de fase avanzada de una vacuna que se estaba haciendo. Los resultados demostraron su ineficacia.

"Me decepcionó el resultado", afirma Mitchell Warren, director ejecutivo de AVAC, una organización que aboga por la prevención del VIH para acabar con el sida. "Fue un revés en la búsqueda de una vacuna". Así que hay que volver a empezar, se están haciendo varios ensayos clínicos de fases iniciales a pequeña escala y otros más podrían incluirse en el plan de investigación.

Desde 1982, cuando los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU bautizaron por primera vez el síndrome como "SIDA", ha habido años de miedo y muerte que han dado paso a sorprendentes avances científicos en la comprensión y el tratamiento del SIDA.

Pero el santo grial siempre ha sido encontrar una vacuna que impida que las personas se infecten con el VIH.

"Sólo hemos logrado erradicar una enfermedad [en humanos], la viruela, y se logró con una vacuna", afirma la Dra. Susan Buchbinder, directora de investigación en prevención del VIH del Departamento de Salud Pública de San Francisco y profesora de la Universidad de California en San Francisco.

Los avances médicos en materia de sida incluyen medicamentos antirretrovirales (TAR) para suprimir el virus y controlar la enfermedad; y fármacos para la profilaxis preexposición (PrEP) para prevenir la transmisión del VIH si las personas no infectadas que se ven en riesgo los toman correctamente. En la actualidad, casi 29 millones de los 38 millones de personas infectadas con VIH en el mundo tienen acceso a medicamentos antirretrovirales que salvan vidas, según ONUSIDA.

Pero el acceso a los medicamentos que se usan en la PrEP ha sido mucho más lento, y en 2020, el 97% de los 940.000 usuarios mundiales de la PrEP vivían en sólo 30 países, según la Organización Mundial de la Salud.

Y una vacuna contra el VIH sigue estando frustrantemente fuera de nuestro alcance. Eso contrasta con el menos de un año que se tardó en desarrollar vacunas contra el covid-19 que evitan las enfermedades graves, hospitalizaciones y la muerte en la mayoría de los casos.

Entonces, si los científicos pueden hacerlo tan rápidamente para el covid-19, ¿por qué no pueden conseguir una vacuna para prevenir el VIH?

Una gran parte de la razón, dice Warren, es la velocidad a la que muta el virus del SIDA. "El mundo ha rastreado las variantes de covid", afirma. Esas variantes incluyen Alfa, Beta, Delta, Omicron y subvariantes. Pero el VIH es mucho más variable. "Hay más variantes del VIH en el cuerpo de una persona pocos días después de la infección que todas las variantes que ha habido de covid". Eso significa que incluso mientras se desarrolla una vacuna para atacar al VIH, el virus puede estar mutando y quedaría fuera de su alcance.

El trabajo de una vacuna consiste en enseñar al sistema inmunitario a reconocer la enfermedad y crear anticuerpos para combatirla. Hasta ahora, eso no ha funcionado con el VIH.

"El sida se integra en el sistema inmunitario. Muta con increíble rapidez, lo que lo convierte en un blanco móvil para el sistema inmunitario", afirma el Dr. Bruce Walker, director del Instituto Ragon del MGH, el MIT y Harvard, que reúne a científicos e ingenieros para comprender mejor el sistema inmunitario. "Mientras tanto, el sistema inmunitario está siendo destruido por el propio virus".

Otro factor que ayudó al rápido desarrollo de una vacuna contra el covid-19, algo que no se ha visto en el VIH, es que el sistema inmunitario del organismo, por sí solo, ayuda a la mayoría de los pacientes a recuperarse. De los 663,6 millones de personas en todo el mundo que tenían casos confirmados de covid-19, 6,7 millones han muerto desde el inicio de la pandemia, según la OMS. Incluso antes de que las vacunas estuvieran disponibles, la mayoría de las personas se recuperaban de la infección por covid-19. Las vacunas han mejorado sus probabilidades de no infectarse o de recuperarse si se infectan. "las vacunas [covid-19] que tenemos enseñan al sistema inmunitario del cuerpo a hacer lo que hace de forma natural, eliminar el virus, sólo que más rápido", afirma Warren.

"Pero nadie elimina el sida de forma natural", añade. "Con el VIH, estamos intentando crear una vacuna que haga algo que la naturaleza no hace por sí misma". Las personas no superan la infección por VIH del mismo modo que superan la gripe o incluso el covid-19.

En lugar de eso, viven con el VIH, gracias a los nuevos medicamentos que reducen la carga viral a niveles indetectables. Y los medicamentos de la PrEP, cuando los toman correctamente las personas no infectadas, pueden prevenir nuevas infecciones.

¿No es eso suficiente, incluso sin una vacuna? ¿Por qué seguir buscando el santo grial del sida si la PrEP puede detener la propagación de la enfermedad?

"La realidad es que, sí, seguimos necesitando una vacuna", afirma Walker. "En las partes del mundo donde el sida sigue siendo más prevalente, la PrEP no siempre está disponible". Aunque el coste de la PrEP ha bajado en la mayoría de los países de renta baja a menos de US\$100 al año, puede ser difícil para quienes viven en zonas remotas acceder a los fármacos, y el persistente estigma del sida puede hacer que la gente sea reacia a tomar pastillas. Para otros, puede ser difícil o imposible adherirse al régimen diario de pastillas, o a la inyección cada dos meses, y cuando no hay adherencia se torna ineficaz. "En teoría, si todo el mundo tuviera acceso a la PrEP y todo el mundo la tomara religiosamente, quizá no necesitaríamos una vacuna. Pero los humanos no somos perfectos".

Aunque el fracaso de la vacuna contra el VIH de Johnson & Johnson fue decepcionante, nadie se da por vencido. "No se puede trabajar en el ámbito del VIH si no se mantiene cierto optimismo", afirma Warren.

Hay destellos de esperanza. En marzo, por ejemplo, los Institutos Nacionales de Salud pusieron en marcha un pequeño ensayo inicial de tres vacunas experimentales contra el VIH utilizando la nueva tecnología de ARN mensajero (ARNm), que se utilizó en el desarrollo de las vacunas covid-19 de Pfizer y Moderna.

Buchbinder afirma que la Red de Ensayos de Vacunas contra el VIH, una colaboración internacional centrada en la evaluación de vacunas para prevenir la transmisión del virus tiene "toda una cartera de ensayos de vacunas por probar". Son ensayos pequeños y de fases tempranas, que aún no están cerca de determinar si son eficaces para detener la transmisión del VIH en un gran número de personas. Pero "hemos aprendido muchísimo de cada ensayo [de vacunas contra el VIH]", afirma. "Tengo esperanzas".

Inversión insuficiente en el tratamiento del dolor y las adicciones

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)

Tags: analgesia, tratamiento del dolor, nuevos tratamientos para el dolor, tratamientos para la adicción, investigar tratamientos nuevos

A continuación, resumimos una noticia publicada en Fierce Biotech [1] que afirma que casi todos los fármacos experimentales contra el dolor y la adicción que se han desarrollado durante los últimos cinco años han fracasado.

Un nuevo informe de la Organización para la Innovación Biotecnológica (*Biotechnology Innovation Organization* o BIO) [2] recoge la escasez de inversiones en nuevos fármacos no adictivos para aliviar el dolor y la adicción, a pesar de la evidente necesidad insatisfecha.

El número de programas de ensayos clínicos para fármacos contra el dolor se redujo en un 44% entre 2017 y 2022 (de 220 a 124). Solo el 0,7 % de los nuevos fármacos para el dolor avanzaron desde la fase 1 hasta su aprobación. Esta cifra contrasta con la tasa global del 6,5% para las terapias de todas las enfermedades.

Los únicos éxitos han sido para el tratamiento de la migraña, ya que en los últimos años se han comercializado varios tratamientos nuevos. Sin embargo, en los últimos cinco años no se ha aprobado ningún medicamento nuevo no adictivo para tratar el dolor crónico. En el caso de las adicciones, el número de

terapias aumentó de 29 en 2017 a 39 ahora, pero la tasa de fracaso en los ensayos de Fase 2 durante los últimos cinco años.

Tanto para el dolor como para la adicción, la mayoría de las terapias en fase de desarrollo abordan objetivos ya conocidos, lo que significa que no hay mucha innovación en marcha.

Según los autores, la falta de inversión privada no se corresponde con la magnitud del problema en la sociedad. Sólo el 1,3% del capital riesgo, US\$228 millones, se destinó a empresas dedicadas al dolor y la adicción en 2021. Mientras tanto, las empresas de oncología recaudaron US\$9.700 millones.

BIO recomienda un entorno normativo y político sólido que estimule a las empresas a desarrollar nuevos medicamentos contra el dolor y la adicción.

Fuente Original

1. Armstrong A. Innovation, investment in pain and addiction are not meeting the societal burden, report says. Fierce Biotech, 2 de febrero de 2023. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/innovation-investment-pain-and-addiction-are-not-meeting-societal-burden-report-says>
2. BIO. The State of Innovation in Pain and Addiction. Febrero, 2023 https://go.bio.org/rs/490-EHZ-999/images/BIO_The_State_of_Innovation_in_Pain_and_Addiction_2017_2022.pdf

Aripiprazol de liberación prolongada inyectable: autorizan una dosis doble al inicio del tratamiento, pero sin ninguna evaluación clínica

Rev Prescrire 2023; 32 (245): 40

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: **neuroléptico atípico, Abilify, tratamiento esquizofrenia, neuroléptico de acción prolongada**

- Se ha autorizado una nueva dosis de *aripiprazol* inyectable (dos inyecciones de 400 mg al comienzo del tratamiento en lugar de una) basándose en “simulaciones farmacocinéticas” sin ningún dato clínico nuevo, a pesar de que habría sido factible ejecutar un ensayo clínico comparativo que evaluara la eficacia y los efectos adversos.

El *aripiprazol* —uno de los llamados “neurolépticos atípicos”— está autorizado en la UE como polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable (Abilify Maintena) en el “tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con *aripiprazol* por vía oral”. La evaluación en la que se comparó una dosis mensual de 400 mg administrada como inyección intramuscular no demostró que aportara ningún beneficio adicional comparado con su administración oral, pero sí se asoció a un aumento del riesgo de efectos adversos extrapiramidales. Estos se añaden a los demás efectos adversos de los neurolépticos, que incluyen acciones sedantes y antimuscarínicas, efectos cardíacos (arritmia, infarto del miocardio), además de pensamientos suicidas y trastornos del comportamiento y del control de los impulsos [1-3].

Para la autorización inicial, se evaluó la dosis de 400 mg administrada como inyección intramuscular el día que se iniciaba el tratamiento con inyecciones, seguida de la administración oral de 10 mg a 20 mg por día durante 14 días. Después, se añadió una pauta diferente al resumen de las características del producto (RCP), que consta de dos inyecciones de 400 mg el día que se inicia el tratamiento con inyecciones. Se administran el mismo día, pero en diferentes lugares, seguidas de una única administración oral de *aripiprazol* de 20 mg. Las dosis de las inyecciones mensuales posteriores no se cambiaron: 400 mg en ambas pautas [1-3].

No hay evaluaciones clínicas que comparen las dos pautas. Según la EMA, la razón para justificar esta dosis inicial de 800 mg es una ventaja “teórica”: ya que el *aripiprazol* inyectable “normalmente se escoge para los pacientes con un bajo cumplimiento del tratamiento oral”, sería beneficioso reducir el número de días en que se administra por vía oral. Sin embargo, los pacientes para los que se autorizó el *aripiprazol* inyectable son precisamente aquellos que ya han sido estabilizados con la administración por vía oral [4].

La empresa que comercializa el Abilify Maintena no envió ningún dato procedente de evaluaciones clínicas de la eficacia o los efectos adversos que justifiquen esta nueva dosis. Solo envió

“simulaciones farmacocinéticas” que pretendían estimar la exposición de los pacientes a la nueva dosis basándose en los datos que ya estaban disponibles. Según el análisis de la EMA sobre estas simulaciones, la mediana de la concentración del *aripiprazol* que se obtiene debería ser similar con ambas pautas, y la nueva dosis no afectaría la concentración plasmática en un nivel estable [4].

Sin embargo, en la práctica, dada la diversidad de los pacientes, no es posible determinar si duplicar la dosis inyectable y administrar una única dosis por vía oral al comienzo del tratamiento tendrá un efecto similar al de la pauta anterior en todos los casos, o si esta dosis doble expondrá a algunos pacientes a efectos adversos graves [4].

Muerte por paro respiratorio 17 días después de inyectar una dosis de 800 mg. En cuanto a efectos adversos, después de que se empezara a comercializar el Abilify Maintena, la empresa solo proveyó informes espontáneos de sobredosis. Entre esos casos, de 12 pacientes que recibieron una dosis de 800 mg el primer día, 3 padecieron efectos adversos neurológicos, a saber: síntomas extrapiramidales y comportamiento sexual compulsivo. Uno de estos tres pacientes, de 67 años, murió por un paro respiratorio 17 días después de recibir las inyecciones, y la empresa no descartó que el medicamento haya estado implicado [4]. El RCP menciona “*sobredosis agudas accidentales o intencionales con aripiprazol solo (...) con dosis estimadas, según las notificaciones, de hasta 1.260 mg (...). Los (...) signos y síntomas observados incluyeron letargo, aumento de la presión arterial, somnolencia, taquicardia, náuseas, vómitos y diarrea*” [1].

En la práctica, un neuroléptico de acción prolongada administrado como inyección intramuscular es una opción para algunos pacientes y es apropiado para tratar de facilitar el cumplimiento del tratamiento. Sin embargo, en el caso del *aripiprazol*, la nueva pauta representa un cambio significativo, con un riesgo previsible de efectos adversos graves. Los pocos datos informados disponibles indican que se debe tener precaución, y esta pauta no se debería adoptar hasta que sepamos más sobre el balance riesgo-beneficio de doblar la dosis inicial de *aripiprazol*.

Selected references from Prescrire’s literature search

1. European Commission “SmPC-Abilify Maintena” 27 October 2021.
2. “Neuroleptiques” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2022.
3. “Aripiprazole injectable à libération prolongée (Abilify Maintena®). Un complément de gamme, sans progrès” *Rev Prescrire* 2015; **35** (378): 252-253.
4. EMA - CHMP “Type II variation assessment report - Abilify Maintena. EMEA/ H/C/002755/II/0035” 2020: 64 pages.

Comprimidos de azacitidina (ONUREG) como tratamiento de “mantenimiento” para la leucemia mieloide aguda

Rev Prescrire 2023; 32 (244): 12-13

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)***Tags:** leucemia mieloide aguda, citarabina, daunorubicina, darubicina, recidiva de leucemia mieloide, nucleósido citidina**Ofrece una ventaja**

En un ensayo clínico controlado con placebo en el que participaron 472 pacientes que estaban en remisión después de haber recibido un tratamiento de inducción —en la mayoría de los casos seguido por un tratamiento de consolidación—, extendió la mediana de la supervivencia por 10 meses (25 meses frente a 15), pero con efectos adversos graves.

ONUREG - *azacitidina* en comprimidos• **200 mg o 300 mg** de *azacitidina* por comprimido

Bristol-Myers Squibb

■ **Citotóxico; antimetabolito**

■ **Indicación:** “tratamiento de mantenimiento de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda que lograron la remisión completa (...) tras un tratamiento de inducción con o sin un tratamiento de consolidación y que no son candidatos para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas, incluyendo a aquellos que deciden no recibirlo”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** generalmente, 300 mg una vez por día, en los días 1 a 14 de cada ciclo de 28 días; reducir a 200 mg si ocurren ciertos efectos adversos.

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad mortal que se caracteriza por la proliferación anómala de células de la línea mieloide. Afecta principalmente a adultos mayores de 65 años [1,2].

En general, los objetivos a corto plazo del tratamiento son principalmente inducir la remisión y prevenir las recaídas. El tratamiento de “inducción” de referencia es una combinación de citotóxicos, incluyendo la *citarabina*, y una antraciclina como la *daunorubicina* o la *idarubicina* [1-3].

Al tratamiento de inducción, generalmente le sigue un tratamiento de consolidación, que varía según la edad y el estado general de salud del paciente, la quimioterapia que recibió y las características de las células cancerosas. El tratamiento de consolidación se basa en la quimioterapia citotóxica, incluyendo por ejemplo tres o cuatro ciclos de *citarabina* en dosis altas, o un trasplante de células madre hematopoyéticas, una opción que ofrece una posibilidad mayor de lograr una remisión prolongada [1-3].

La *azacitidina* es un citotóxico análogo del nucleósido citidina. Se incorpora dentro del ADN y el ARN de las células, especialmente de las neoplásicas, y acelera su muerte. La *azacitidina*, cuya marca comercial es Vidaza, está autorizada en la UE para algunos pacientes con leucemia mieloide aguda desde 2008, y se administra por vía subcutánea. Ahora también se autorizó una forma de administración por vía oral, bajo la marca comercial Onureg, para el tratamiento de “mantenimiento” de los adultos con leucemia mieloide aguda en remisión completa después de haber recibido un tratamiento de inducción

y que no son candidatos para un trasplante de células madre hematopoyéticas [4-6].

En un ensayo clínico de doble ciego y controlado con placebo, extendió la mediana de la supervivencia por

aproximadamente 10 meses. La evaluación clínica de la *azacitidina* por vía oral para tratar este problema clínico se basó principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo en 472 pacientes de entre 55 y 86 años (promedio de edad de 68 años). Todos los pacientes estaban en remisión en el momento de inscribirse en el estudio, después de haber recibido un tratamiento de inducción (en la mayoría de los casos, *citarabina* e *idarubicina*). El 80% también había recibido un tratamiento de consolidación (frecuentemente uno o dos ciclos de *citarabina*). Los pacientes fueron aleatorizados durante los cuatro meses posteriores a haber logrado la remisión [4,5,7].

Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 41 meses, la mediana de la supervivencia en el grupo tratado con *azacitidina* era de al menos 25 meses, frente a 15 meses en el grupo placebo (p=0,0009). El 65% de los pacientes en el grupo *azacitidina* sufrió una recaída, frente al 77% en el grupo placebo (no se hizo ningún análisis estadístico) [4,5,7].

Efectos adversos típicos de los citotóxicos. Los principales efectos adversos conocidos de la *azacitidina* tras su administración por vía subcutánea son: en ocasiones, neutropenia grave con riesgo de infección (incluyendo septicemia y neumonía), trombocitopenia; trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos, etc.); disnea; pericarditis; fascitis necrosante; y reacciones de hipersensibilidad [6,7].

En el ensayo clínico que hemos descrito, casi el 33% de los pacientes en el grupo tratado con *azacitidina* por vía oral padeció al menos un evento adverso grave, frente al 26% en el grupo placebo [5,7]. Los eventos adversos informados más frecuentemente en el grupo *azacitidina* fueron principalmente trastornos gastrointestinales y hematológicos, incluyendo: náuseas (65% frente a 24%), vómitos (60% frente a 10%), diarrea (50% frente a 21%), neutropenia (44% frente a 26%) y trombocitopenia (33% frente a 27%) [4].

Azacitidina por vía oral y subcutánea: no son intercambiables. La *azacitidina* para administración oral Onureg y la *azacitidina* para administración por vía subcutánea Vidaza se usan en dosis diferentes después de tratamientos diferentes y no son intercambiables. Como precaución, es útil aclarar la vía de administración y la dosis en la prescripción [7,8].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Bristol-Myers Squibb no nos proveyó ninguna documentación sobre su producto.

Revisión de la literatura hasta el 7 de junio de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Gilteritinib - Xospata®. Acute leukaemia with a FLT3 gene mutation: an additional option for relapsed or refractory leukaemia” *Prescrire Int* 2021; 30 (226): 117.

2. Prescrire Editorial Staff “Midostaurin - Rydapt°. For some types of acute myeloid leukaemia: improved survival, but adverse effects underestimated” *Prescrire Int* 2019; 18 (201): 40.
3. NCCN “Acute myeloid leukemia. Version 1.2022” 2 December 2021: 154 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Onureg. EMEA/H/C/004761/0000” 22 April 2021: 101 pages.

5. HAS - Commission de la transparence “Avis-Onureg” 17 November 2021: 27 pages.
6. Prescrire Rédaction “Azacitidine: une option dans certains syndromes myélodysplasiques ou apparentés” *Rev Prescrire* 2021; 41 (447): 21.
7. US FDA - CDER “Application number 214120Orig1s000. Multi-discipline review” 2 February 2021: 164 pages.
8. European Commission “SmPC-Onureg” 17 June 2021.

Cemiplimab (LIBTAYO) como tratamiento de primera línea para algunos carcinomas pulmonares

Rev Prescrire 2023; 32 (245): 42

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: anticuerpo inmunoestimulante anti-PD-1, carcinoma pulmonar microcítico inoperable, carcinoma pulmonar microcítico metastásico, pembrolizumab, cemiplimab, PD-L1, inhibidor de los puntos de control inmunitario

Nada nuevo

El *cemiplimab* es un anticuerpo inmunoestimulante anti-PD-1 que ha sido autorizado en monoterapia como tratamiento de primera línea para pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico inoperable o metastásico en los que el 50% de las células tumorales expresen la proteína PD-L1. Su evaluación se basó en un ensayo clínico que demostró que extiende la mediana de la supervivencia general en comparación con la quimioterapia basada en platino. No se demostró que represente una ventaja terapéutica en comparación con el *pembrolizumab*, el inmunoestimulante de referencia para tratar este problema. El

perfil conocido de efectos adversos del *cemiplimab* es igual al de otros inmunoestimulantes anti-PD-1 o PD-L1: consiste principalmente en reacciones adversas inmunomediadas que afectan a varios órganos.

LIBTAYO - *cemiplimab* concentrado para solución para infusión intravenosa

Regeneron

■ **Inmunoestimulante; inhibidor de los puntos de control inmunitario (PD-1)**

■ **Nueva indicación:** “En monoterapia (...) para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) que expresan la PD-L1 (en $\geq 50\%$ de las células tumorales), sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, con CPNM localmente avanzado [y] que no son candidatos para recibir quimiorradiación definitiva o que tienen CPNM metastásico.” [procedimiento centralizado UE]

Cenobamato (ONTOZRY) para las convulsiones focales

Rev Prescrire 2023; 32 (244): 14

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: convulsiones, antiepiléptico, felbamato, carbamato, convulsión focal

Puede ser de ayuda

Dos ensayos clínicos de doble ciego que incluyeron a un total de 659 pacientes con convulsiones focales demostraron que añadir *cenobamato* a un tratamiento antiepiléptico con eficacia insuficiente reduce la frecuencia de las convulsiones a corto plazo en comparación con añadir un placebo, con una desaparición completa de las convulsiones en aproximadamente entre 1 de cada 10 y 1 de cada 5 pacientes, dependiendo de la dosis. El *cenobamato* conlleva un riesgo de efectos adversos neuropsiquiátricos y gastrointestinales, además de las reacciones de hipersensibilidad. Debido a los datos informados durante los ensayos clínicos y a la similitud entre este medicamento y el *felbamato*, se debería monitorear a los pacientes, en especial por la aparición del síndrome DRESS (reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos) y por si aparecen

trastornos hepáticos y hematológicos. Al igual que sucede con otros antiepilépticos, el *cenobamato* expone a los pacientes al riesgo de padecer muchas interacciones farmacológicas. También es teratogénico en animales. En la práctica, existen otros antiepilépticos mejor establecidos, pero el *cenobamato* es una opción cuando estos no son suficientemente eficaces.

ONTOZRY - *cenobamato* en comprimidos

• **12,5 mg + 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg o 200 mg** de *cenobamato* por comprimido

Angelini Pharma

■ **Antiepiléptico; carbamato**

■ **Indicación:** “tratamiento concomitante de las crisis de inicio focal [parcial] con o sin generalización secundaria en pacientes adultos con epilepsia que no han sido controlados adecuadamente a pesar de (...) el tratamiento previo con al menos dos antiepilépticos”. [procedimiento centralizado - UE]

Cabozantinib (CABOMETYX) y nivolumab (OPDIVO) como tratamiento de primera línea para el cáncer renal avanzado

Rev Prescrire 2023; 32 (245): 41-42

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: antineoplásico, inhibidor de tirosina-quinasa, receptor de VEGF, inhibidor de los puntos de control inmunitario (PD-1), Sunitinib, nivolumab

Nada nuevo

Dado que no se ha hecho una comparación directa con otras combinaciones de antineoplásicos, no se ha demostrado que la combinación de *cabozantinib* + *nivolumab* represente un avance terapéutico.

CABOMETYX - *cabozantinib* en comprimidos

• 20 mg, 40 mg o 60 mg de *cabozantinib* por comprimido

Ipsen

■ **Antineoplásico; inhibidor de múltiples tirosinas quinastas, incluyendo la del receptor de VEGF**

OPDIVO - *nivolumab* concentrado para solución para infusión intravenosa

• 40 mg, 100 mg, 120 mg o 240 mg de *nivolumab* por vial

(10 mg/ml antes de diluir)

Bristol-Myers Squibb

■ **Inmunoestimulante; inhibidor de los puntos de control inmunitario (PD-1)**

■ **Nueva indicación:** *cabozantinib* y *nivolumab*, en combinación, como tratamiento de primera línea para el carcinoma de células renales avanzado. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** en general, 40 mg de *cabozantinib* una vez al día, en combinación con 240 mg de *nivolumab* cada dos semanas (o 480 mg cada cuatro semanas), hasta que la enfermedad progrese o hasta que aparezcan efectos adversos inaceptables. La duración del tratamiento con *nivolumab* tiene un límite de 24 meses.

Se considera que el carcinoma de células renales (adenocarcinoma renal) está en una etapa avanzada cuando el tumor se propaga más allá del riñón. Si se considera usar un antineoplásico, una opción es el *sunitinib*, un inhibidor de las tirosinas quinastas, incluyendo a la relacionada con el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). No se ha demostrado que el *cabozantinib* — otro inhibidor de la tirosina quinasa del receptor de VEGF — sea una mejor opción que el *sunitinib* [1,2].

Algunas combinaciones de antineoplásicos que ya están autorizadas en la UE para el tratamiento de primera línea parecen extender la supervivencia más que el *sunitinib* en subgrupos de pacientes con cáncer renal avanzado con un pronóstico intermedio o malo. En un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento, después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 68 semanas, la mediana de la supervivencia global fue de 47 meses en el grupo que recibió *ipilimumab* + *nivolumab* (dos inmunoestimulantes inhibidores de los puntos de control inmunitario), frente a 27 meses en el grupo que recibió *sunitinib* ($p < 0,0001$). En otro ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que comparó al *pembrolizumab* (un inmunoestimulante inhibidor de los puntos de control inmunitario) + *axitinib* (un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor de VEGF) con el *sunitinib*, la proporción de pacientes que seguían con vida a los dos años se estimó en el 69% frente al

56%, respectivamente, después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 31 meses ($p = 0,0001$) [3,4].

Por otro lado, comparadas con el *sunitinib*, estas combinaciones acarrearán un aumento del riesgo de efectos adversos graves o de interrupción del tratamiento [3,4].

En la UE, se ha autorizado el uso de la combinación de *cabozantinib* y *nivolumab* como tratamiento de primera línea para el carcinoma de células renales en etapa avanzada [5,6].

La evaluación clínica de esta combinación se basa en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que la comparó con el *sunitinib* y que incluyó a 651 pacientes adultos. Después de una mediana de seguimiento de 33 meses, la mediana estimada de la supervivencia global fue de aproximadamente 38 meses en el grupo de *cabozantinib* + *nivolumab*, frente a 34 meses en el grupo de *sunitinib* ($p = 0,0043$). La proporción de pacientes que seguían con vida a los dos años se estimó en un 70% frente a un 60%, respectivamente. El análisis de subgrupos (que se estableció durante la aleatorización) basado en el pronóstico del cáncer demostró que, entre los 129 pacientes con un pronóstico malo, la mediana estimada de la supervivencia global fue de 33 meses en el grupo *cabozantinib* + *nivolumab*, frente a 11 meses en el grupo *sunitinib* ($p = 0,0026$). En los pacientes con un pronóstico favorable o intermedio, la supervivencia fue similar en los dos grupos [5-7].

Los efectos adversos conocidos del *cabozantinib* son los de los inhibidores del VEGF, en particular: diarrea; eritrodisestesia palmo-plantar; hipertensión (en algunos casos grave); trombocitopenia y hemorragias; trombosis venosa y arterial; fístulas y perforaciones intestinales; retraso de la cicatrización; proteinuria; y osteonecrosis mandibular. Al combinar los medicamentos, estos efectos adversos se suman a los del *nivolumab*, que se relacionan principalmente con sus efectos inmunoestimulantes, en especial: neumonitis, miocarditis, vasculitis, colitis, pancreatitis, hepatitis, nefritis, uveítis, encefalitis, reacciones adversas cutáneas graves, hipo- o hipertiroidismo e insuficiencia suprarrenal [1,8].

En el ensayo clínico sin enmascaramiento que evaluó la combinación de *cabozantinib* + *nivolumab*, el 26% de los pacientes en el grupo que recibía la combinación padeció al menos un efecto adverso grave (que, de acuerdo con los investigadores, estuvo relacionado con el tratamiento), frente al 13% en el grupo que recibió *sunitinib*. Los investigadores atribuyeron un total de cuatro muertes a los medicamentos: en el grupo que recibió la combinación, ocurrió una muerte por una perforación intestinal, frente a tres muertes en el grupo que recibió *sunitinib* (dos causadas por trastornos respiratorios y una muerte súbita) [5,7].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Ipsen Pharma nos proveyó una cantidad mínima de documentos administrativos. Bristol-Myers Squibb no nos proveyó ninguna documentación sobre su producto.

Revisión de la literatura hasta el 11 de julio de 2022

1. Prescrire Rédaction “Cabozantinib (Cabometyx^o) et cancer du rein en première ligne” *Rev Prescrire* 2019; **39** (430): 574.
2. Prescrire Rédaction “Pembrolizumab (Keytruda^o) en association avec l'axitinib dans certains cancers du rein” *Rev Prescrire* 2020; **40** (445): 816-817.
3. Motzer RJ et al. “Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma” *Cancer* 2022; **128** (11): 2085-2097.
4. Powles T et al. “Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (Keynote-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial” *Lancet Oncol* 2020; **21** (12): 1563-1573.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Cabometyx. EMEA/H/C/004163/ II/0017” + “Public assessment report for Opdivo. EMEA/H/C/003985/II/0092” 25 February 2021: 277 pages.
6. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Cabometyx” + “Avis-Opdivo” 22 September 2021: 79 pages.
7. Motzer RJ et al. “Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial” *Lancet Oncol* 2022; **23** (7): 888-898 + supplementary appendix: 509 pages.
8. Prescrire Rédaction “Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc.” + “Bévacizumab” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.

Fumarato de diroximel (VUMERITY) para la esclerosis múltiple remitente-recurrente*Rev Prescrire* 2023; 32 (245): 43-44Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: dimetilfumarato, inmunosupresor, esclerosis múltiple, dimetilfumarato, trastornos gastrointestinales, problemas gastrointestinales

Nada nuevo

Una dosis de 462 mg de *fumarato de diroximel* es bioequivalente a 240 mg de *dimetilfumarato*, y sus efectos adversos son muy similares. Al comienzo del tratamiento con *fumarato de diroximel*, la incidencia más baja de trastornos gastrointestinales leves es mínima e hipotética: en promedio, representa apenas un día menos con síntomas cada cinco semanas durante un ensayo clínico.

VUMERITY – *fumarato de diroximel* en cápsulas duras gastrorresistentes

• **231 mg** de *fumarato de diroximel* por cápsula
Biogen

■ **Inmunosupresor**

■ **Indicación:** “esclerosis múltiple remitente-recurrente” en adultos. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** “231 mg dos veces por día. Después de siete días, (...) 462 mg dos veces por día”.

La forma “remitente-recurrente” de la esclerosis múltiple progresa con los ataques, que se intercalan con períodos de remisión de extensión variable en los que los síntomas se resuelven en mayor o menor grado. Para los adultos que padecen esta forma de la enfermedad, uno de los tratamientos “modificadores de la enfermedad” es el *dimetilfumarato* (en una dosis de 240 mg dos veces por día, por vía oral), que no tiene un balance riesgo-beneficio mejor que el del *interferón beta* [1-3]. Su perfil de efectos adversos consiste principalmente en inmunosupresión y, sobre todo al inicio del tratamiento, rubefacción (incluyendo sofocos) y trastornos gastrointestinales [4].

En la década de 2010, Biogen empezó a comercializar el *dimetilfumarato* (un éster del ácido fumárico) en una dosis de 240 mg. A medida que fueron surgiendo copias genéricas de este medicamento en la UE, la misma empresa empezó a comercializar el *fumarato de diroximel* (otro éster del ácido fumárico), que ahora ha sido autorizado para tratar a adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente [3-5].

462 mg de fumarato de diroximel son bioequivalentes a 240 mg de dimetilfumarato.

Tal como sucede con el *dimetilfumarato*, cuando el *fumarato de diroximel* se administra por vía oral no se puede cuantificar en el plasma. Ambos fármacos son hidrolizados rápidamente por las esterasas y se convierten en el mismo metabolito activo: el monometilfumarato [5,6]. Los demás metabolitos son inactivos [3,4,6]. Según un estudio que incluyó a 35 participantes que no padecían esclerosis múltiple, después de una única administración oral, 426 mg de *fumarato de diroximel* fueron bioequivalentes a 240 mg de *dimetilfumarato* en términos de exposición al monometilfumarato [3,5]. En otras palabras, es probable que estos dos fármacos tengan la misma eficacia, siempre que se respeten las respectivas dosis. Sin embargo, ningún ensayo clínico ha comparado su eficacia y ninguno ha comparado el *fumarato de diroximel* con el *interferón beta* [3,6].

Trastornos gastrointestinales leves: un estudio de cinco semanas que no fue sólido ni concluyente.

Un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego comparó al *fumarato de diroximel* con el *dimetilfumarato* para evaluar sus efectos adversos gastrointestinales [3,6]. La primera parte del ensayo clínico se ejecutó con 120 pacientes tratados durante cinco semanas: se usó para determinar el criterio de valoración principal que se utilizaría en la segunda parte, que incluyó a 386 pacientes diferentes a los que se dio seguimiento durante cinco semanas (es decir, un total de 506 pacientes en el ensayo clínico). Se seleccionó como criterio de valoración principal a la media del número de días durante los cuales el paciente informó que la intensidad de al menos un trastorno gastrointestinal fue de 2 en una escala de 0 (sin síntomas) a 10 (máxima gravedad de los síntomas). Los cinco trastornos fueron náuseas, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, dolor en la parte baja del abdomen y diarrea [3,6].

La EMA señaló varios problemas en este ensayo clínico. La escala no había sido validada, y no se conoció el umbral que se fijó para establecer las diferencias clínicamente relevantes entre los grupos. Las publicaciones con esta escala solo se hicieron con estos dos medicamentos. Haber aplicado retrospectivamente este criterio de valoración principal a la primera parte del ensayo clínico redujo la calidad de la evidencia que aportaron los

resultados. Y, finalmente, durante el ensayo clínico se omitieron o perdieron muchas evaluaciones de los pacientes [6].

El número de días sintomáticos informados (como se definieron arriba) fue en promedio de 1,3 en el grupo tratado con *fumarato de diroximel* frente a 2,2 en el grupo tratado con *dimetilfumarato* durante la segunda parte del ensayo clínico, y de 1,5 versus 2,5 a lo largo de todo el estudio (diferencias estadísticamente significativas entre los grupos). En otras palabras, la diferencia entre los dos medicamentos fue de apenas un día durante las cinco semanas de tratamiento. Además, con ambos medicamentos, la puntuación en la escala de la gravedad de los síntomas gastrointestinales fue de menos de 2/10 durante casi todo el tiempo [6].

Se informó rubefacción en el 46% de los pacientes en el grupo tratado con *fumarato de diroximel* frente al 55% en el grupo tratado con *dimetilfumarato*, con una mediana de duración de dos días que no ocasionó la interrupción del tratamiento [6].

Se informó un evento adverso grave en el 1,6% de los pacientes en el grupo tratado con *fumarato de diroximel* frente al 1,2% en el grupo tratado con *dimetilfumarato*. El tratamiento se discontinuó por un evento adverso en el 1,6% frente al 6% de los pacientes, respectivamente [6].

Icosapento de etilo (VAZKEPA) para la prevención cardiovascular

Rev Prescrire 2023; 32 (245): 33-35

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: parafina líquida, hipolipemiente, hipocolesterolemia, flutter auricular, prevención cardiovascular, hipoertrigliceridemia, estatinas, ezetimiba, arritmia, hemorragias

Reducción incierta de la mortalidad cardiovascular, con riesgos establecidos e injustificados

No es aceptable

Un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego comparó al *icosapento de etilo* con la parafina líquida; incluyó a más de 8.000 pacientes tratados con estatinas que padecían hipertrigliceridemia y que tenían factores de riesgo cardiovascular. El *icosapento de etilo* (que libera un ácido graso omega-3 en el tubo digestivo) pareció reducir levemente la mortalidad cardiovascular sin reducir la mortalidad por todas las causas. Pero estos resultados pierden solidez por haber elegido a la parafina líquida como fármaco comparativo, ya que podría haber favorecido al *icosapento de etilo*. No se dispone de resultados detallados sobre los pacientes con un riesgo particularmente alto por haber padecido episodios cardiovasculares previos. Para la prevención primaria cardiovascular, el *icosapento de etilo* no parece mejorar los resultados clínicos. Sus efectos adversos incluyen arritmias (fibrilación auricular y flutter auricular) y hemorragias que pueden ser graves. En la práctica, es mejor evitar estos riesgos en vista de la evaluación poco favorecedora del *icosapento de etilo*; también es mejor evitar los suplementos de omega-3 y adoptar en su lugar una dieta de tipo mediterránea.

VAZKEPA - *icosapento de etilo* cápsulas blandas

El *fumarato de diroximel* (Vumerity) se envasa en botellas multidosis (con un cierre de seguridad), por lo que existe el riesgo de verterlas o de que otra persona las consuma accidentalmente. En cambio, el *dimetilfumarato* (Tecfidera) se comercializa en blísteres, que ofrecen más seguridad [5].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Biogen nos proveyó documentos administrativos y elementos relacionados con el envasado.

Revisión de la literatura hasta el 12 de septiembre de 2022

1. Prescrire Rédaction "Patients atteints de sclérose en plaques" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
2. Prescrire Editorial Staff "Dimethyl fumarate. Multiple sclerosis: too many long-term unknowns" *Prescrire Int* 2015; 24 (159): 91.
3. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Vumerity" 16 February 2022: 20 pages.
4. Prescrire Rédaction "Diméthyle fumarate" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
5. EMA "SmPC-Vumerity" 30 March 2022.
6. EMA - CHMP "Public assessment report for Vumerity. EMEA/H/C/005437/0000" 16 September 2021: 148 pages.

• 998 mg de *icosapento de etilo* por cápsula
Amarin Pharmaceuticals

■ Reductor de lípidos

■ **Indicación:** *para reducir el riesgo de episodios cardiovasculares en pacientes adultos tratados con estatinas con un riesgo cardiovascular alto y triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) y:– enfermedad cardiovascular diagnosticada o – diabetes y al menos otro factor de riesgo cardiovascular*". [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** "dos cápsulas de 998 mg dos veces al día (...) con o después de una comida".

Comparar antes de decidir

Generalmente, la hipertrigliceridemia se define como una concentración plasmática mayor a 1,7 mmol/l (1,5 g/l). Uno de sus riesgos es que puede provocar pancreatitis aguda, en especial cuando los niveles de triglicéridos sobrepasan los 5,6 mmol/l (5 g/l). La mayoría de los pacientes con hipertrigliceridemia también tienen niveles altos de colesterol LDL en sangre y niveles bajos de colesterol HDL. La hipertrigliceridemia se suele asociar a un riesgo mayor de episodios cardiovasculares, aunque no se ha establecido claramente un vínculo causal. Por ejemplo, en los pacientes con algunas formas genéticas de hipertrigliceridemia, el riesgo cardiovascular no aumenta [1].

Para reducir el riesgo de episodios cardiovasculares en un paciente con o sin hipertrigliceridemia que tiene un riesgo alto, las primeras medidas que se deben implementar no son farmacológicas: incluyen la dieta mediterránea, la actividad física, etc. [2,3].

Para los pacientes que ya han padecido un episodio cardiovascular (es decir, en la prevención secundaria), se ha demostrado que la *pravastatina* y la *simvastatina* son eficaces para reducir el riesgo de un nuevo episodio cardiovascular en pacientes con un colesterol LDL sérico mayor a 2,6 mmol/l (1,0 g/l) antes del tratamiento, sobre todo entre los que tienen un historial de cardiopatía coronaria [3]. Varios reductores de lípidos reducen los niveles séricos de triglicéridos y se suelen ofrecer como complemento de un tratamiento con estatinas, aunque su beneficio clínico es, como mucho, modesto. Combinar una estatina con *ezetimiba*, un inhibidor de la absorción intestinal del colesterol, reduce levemente el riesgo de infarto del miocardio (no mortal) en comparación con la *simvastatina* sola, pero sin reducir la mortalidad por todas las causas o la mortalidad cardiovascular [4]. Combinar una estatina con un fibrato (incluyendo el *gemfibrozil*) puede provocar efectos adversos graves, en especial musculares, y no se ha demostrado que reduzca la incidencia de los episodios cardiovasculares [5]. Añadir *evolocumab* o *alirocumab* (anticuerpos monoclonales que se dirigen contra la proteína PCSK9) a una estatina parece reducir levemente el riesgo de episodios cardiovasculares, pero no se ha demostrado claramente que reduzca la mortalidad por todas las causas o la mortalidad cardiovascular [6,7].

Para los pacientes que no tienen historia de enfermedad cardiovascular, el beneficio del tratamiento preventivo con estatinas (es decir, prevención primaria) no es tan claro [8].

Varios ensayos clínicos que incluyeron a decenas de miles de pacientes no descubrieron evidencia de que los medicamentos que contienen ácidos grasos omega-3 —por lo general, una combinación de *ácido eicosapentaenoico* (EPA) y *ácido docosahexaenoico* (DHA)— sean eficaces para la prevención primaria o la secundaria, pero sí pueden provocar fibrilación auricular o *flutter* auricular [2,9,10]. En la UE, los permisos de comercialización de estos medicamentos se revocaron a finales de 2018 [11].

¿Qué hay de nuevo?

El *icosapento de etilo* es un éster del EPA que se obtiene del aceite de pescado. Tras su administración oral, se hidroliza durante el proceso de absorción, después de lo cual el EPA, su metabolito activo, se absorbe en el torrente sanguíneo [12].

Se asegura que el *icosapento de etilo* produce varios efectos sobre el metabolismo de los lípidos, y que también tiene efectos como antiagregante plaquetario, antioxidante y antiinflamatorio [12]. Ha sido autorizado en la UE, en combinación con el tratamiento con estatinas, para reducir el riesgo de episodios cardiovasculares en adultos con hipertrigliceridemia y con un historial de episodios cardiovasculares (prevención secundaria), o con diabetes y al menos un factor de riesgo cardiovascular más (prevención primaria) [12].

Además de reducir los triglicéridos, cuando se usa para la prevención primaria o secundaria ¿el *icosapento de etilo* reduce la incidencia de episodios cardiovasculares y muerte en estos pacientes? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

No produce efectos en la mortalidad por todas las causas. La mayoría de los datos de las evaluaciones clínicas del *icosapento de etilo* provienen del ensayo clínico aleatorizado de doble ciego

llamado “Reduce-it”, en el que se lo comparó con la parafina líquida; incluyó a 8.179 pacientes de diferentes lugares del mundo [12]. En el informe de evaluación que se hizo público, la EMA señaló que, en este ensayo clínico, la elección del fármaco comparativo puede haber favorecido al *icosapento de etilo*, ya que es posible que la parafina líquida tenga un impacto negativo sobre el riesgo cardiovascular [7,12].

La mitad de los pacientes tenían 64 años o más. Todos estaban tomando una estatina y tenían niveles plasmáticos de triglicéridos de entre 1,53 mmol/l (1,35 g/l) y 5,64 mmol/l (5 g/l), y niveles de colesterol LDL de entre 1,04 mmol/l (0,40 g/l) y 2,60 mmol/l (1 g/l). Aproximadamente el 70% de los pacientes ya habían padecido un episodio cardiovascular (incluyendo infarto del miocardio, angina inestable o ictus). Los demás pacientes no tenían un historial de episodios cardiovasculares, pero sí padecían diabetes (por lo general, tipo 2) y se consideraba que tenían un riesgo cardiovascular mayor porque tenían al menos un factor de riesgo más (a). Antes de la aleatorización, se dividió a los pacientes en subgrupos basándose en si habían padecido un episodio cardiovascular o no (estratificación) [7,12,13].

Después de dar seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos cinco años, la mortalidad por todas las causas (un criterio de valoración secundario) era de aproximadamente un 7% en ambos grupos (sin diferencias estadísticamente significativas) [7,12,13]. El 17,2% de los pacientes en el grupo tratado con *icosapento de etilo* —frente al 22,0% en el grupo que recibió parafina líquida— había padecido al menos un episodio cardiovascular “grave” (el criterio de valoración principal, que se define como la ocurrencia de cualquiera de los siguientes episodios, y solo se toma en cuenta el primero que haya ocurrido: muerte cardiovascular, infarto del miocardio que no provocó la muerte, ictus que no provocó la muerte, revascularización coronaria o angina inestable) ($p < 0,001$). La diferencia se debe principalmente a que hubo menos casos no mortales de infarto de miocardio y revascularización coronaria [7,12-14].

Durante el ensayo clínico, la mortalidad cardiovascular (en cualquier momento durante el seguimiento) fue del 4,3% en el grupo tratado con *icosapento de etilo*, frente al 5,2% en el grupo que recibió parafina líquida ($p = 0,032$; diferencia estadísticamente significativa de acuerdo con el protocolo del estudio). En otras palabras, fue necesario tratar a aproximadamente 110 pacientes durante cinco años para prevenir una muerte cardiovascular [7,12-14].

En la prevención secundaria, aproximadamente un 19% de los pacientes en el grupo tratado con *icosapento de etilo* padeció un episodio cardiovascular “grave”, frente al 26% en el grupo de parafina líquida, es decir, un cociente de riesgo de 0,73 (intervalo de confianza de 95% [IC95] 0,65-0,81). Los documentos que identificamos no informaron la mortalidad cardiovascular en este subgrupo. En la prevención primaria, aproximadamente un 13% de los pacientes padecieron un episodio cardiovascular “grave”, sin una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos [7,12].

En resumen, los resultados de este ensayo clínico son poco sólidos y no se han confirmado con otro ensayo clínico que compare al *icosapento de etilo* con un placebo.

Arritmias auriculares. Los principales efectos adversos de los ácidos grasos omega-3, incluyendo el EPA y el DHA, son: trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea; acné y eccema; transaminasas elevadas; y hemorragias. Durante diferentes ensayos clínicos, ocurrieron más casos de fibrilación auricular y *flutter* auricular en los pacientes que recibían los ácidos grasos omega-3 EPA y DHA en dosis de 1 g o más por día [10].

En el ensayo clínico Reduce-it, se informaron arritmias auriculares en el 7,3% de los pacientes en el grupo tratado con *icosapento de etilo*, frente al 5,8% en el grupo que recibió parafina líquida. Las más frecuentes fueron la fibrilación auricular y el *flutter*: 5,8% frente al 4,5% ($p=0,0079$). El porcentaje de pacientes hospitalizados a causa de esos trastornos durante al menos 24 horas fue del 3,1% frente al 2,1% ($p=0,0037$), respectivamente, aunque se desconoce si todos los centros de investigación aplicaron los mismos criterios para la hospitalización [12].

En algunos casos, hemorragias graves. Durante el ensayo clínico, se informaron hemorragias en el 11,8% de los pacientes en el grupo de *icosapento de etilo*, frente al 9,9% en el grupo de parafina líquida ($p=0,0055$); ocurrieron hemorragias —sobre todo, digestivas— que se consideraron graves en el 2,7% de los pacientes frente al 2,1% ($p=0,0605$). La proporción de pacientes que tomaron antiagregantes plaquetarios durante el ensayo clínico fue similar en ambos grupos [12-14].

Edema periférico, trastornos musculoesqueléticos, trastornos cutáneos. En el ensayo clínico, los eventos adversos informados más frecuentemente en el grupo tratado con *icosapento de etilo* fueron principalmente: edema periférico (en el 6,5% de los pacientes, frente al 5% en el grupo de parafina líquida); dolor musculoesquelético (4,3% frente al 3,2%); gota (4,2% frente al 3,1%); y dermatitis y eccema (3,6% frente al 2,9%). La constipación también fue más frecuente en el grupo de *icosapento de etilo* (5,4% frente al 3,6%), pero la diferencia se puede deber al efecto laxante de la parafina líquida [12].

Reacciones alérgicas. En el ensayo clínico, se informaron reacciones alérgicas en el 2,4% de los pacientes en el grupo de *icosapento de etilo*, frente al 1,7% en el grupo control, y erupciones cutáneas en el 2,8% frente al 2% [12]. Desde que se empezó a comercializar, se han informado dos casos de inflamación de la faringe que podrían estar asociados al *icosapento de etilo* [15]. Según el resumen de las características del producto europeo (RCP), los pacientes que son alérgicos al pescado, los mariscos, los cacahuets o la soja no deberían usar este medicamento porque el principio activo se obtiene del aceite de pescado y las cápsulas contienen lecitina de soja [16].

Interacciones farmacodinámicas. El *icosapento de etilo* se metaboliza principalmente por oxidación en el hígado, y las isoenzimas del citocromo P450 no tienen mucha participación en su metabolismo. Por lo tanto, las interacciones farmacocinéticas son poco probables [12,16].

Sin embargo, las interacciones farmacodinámicas son probables, sobre todo con medicamentos que pueden provocar arritmias o aumentar el riesgo de hemorragias.

Embarazo: pocos datos. En estudios con animales, no se detectó que el *icosapento de etilo* fuera teratogénico o que produjera efectos nocivos sobre el desarrollo. El RCP europeo señala que se dispone de pocos datos sobre su uso en mujeres embarazadas [12,16].

Dado que no hay certeza sobre los beneficios clínicos hipotéticos del *icosapento de etilo* y que sus riesgos están documentados, es recomendable evitar su uso en mujeres que están embarazadas o que podrían quedar embarazadas.

Evaluaciones en otros sitios

Los siguientes fragmentos se tomaron de las conclusiones a las que llegaron otros equipos que trabajan con independencia de la industria farmacéutica y el Comité de Transparencia de la Autoridad de Salud de Francia tras haber analizado los datos de las evaluaciones clínicas del uso del *icosapento de etilo* para prevenir los episodios cardiovasculares en adultos tratados con estatinas que tienen un riesgo alto de padecer episodios cardiovasculares y un nivel de triglicéridos de 150 mg/dl o superior.

Autoridad de Salud de Francia (HAS). “*Tomando en cuenta: la superioridad de Vazkepa (icosapento de etilo) sobre un placebo para reducir el número de episodios cardiovasculares en los pacientes tratados con una estatina, que se demostró en el estudio Reduce-it (...); su modesta eficacia para reducir la mortalidad cardiovascular (una diferencia de 0,9 puntos porcentuales); la ausencia de un beneficio probado para reducir la mortalidad por todas las causas, y la falta de certeza sobre las diferencias observadas al compararlo con un placebo (que podrían estar sesgadas a favor de Vazkepa debido a que no se puede descartar la posibilidad de que el placebo elegido [parafina/aceite mineral] tenga un impacto negativo sobre el riesgo de episodios cardiovasculares), el Comité de Transparencia de la HAS considera que Vazkepa no representa un avance terapéutico en el manejo clínico de los pacientes tratados con una estatina en la dosis máxima tolerada, que tienen un riesgo cardiovascular muy alto debido a una enfermedad cardiovascular diagnosticada (prevención secundaria) e hipertrigliceridemia moderada (≥ 150 mg/dl y < 500 mg/dl)”. El Comité también consideró que su valor terapéutico es insuficiente para los pacientes con diabetes y otro factor de riesgo cardiovascular (prevención primaria) y para los pacientes con hipertrigliceridemia ≥ 500 mg/dl [7].*

Arznei-Telegramm (Alemania). “*Se requiere otro ensayo clínico controlado con un placebo apropiado para determinar los beneficios y riesgos del icosapento de etilo. Se desconoce su mecanismo de acción y no se dispone de datos confiables. La prevención cardiovascular con ácidos grasos omega-3 no es aconsejable*” [17].

Ge-Bu (Países Bajos). “*Ge-Bu recomienda no prescribir Vazkepa debido a su dudosa eficacia, porque se usó un aceite mineral en el grupo control, los criterios de inclusión no fueron representativos y los efectos adversos fueron frecuentes*” [18].

En la práctica

A finales de 2022, a pesar de que se han ejecutado ensayos clínicos que incluyeron a decenas de miles de personas, no se ha

demostrado que los ácidos grasos omega-3 mejoren los resultados clínicos en la prevención cardiovascular. Los datos de las evaluaciones del *icosapento de etilo*, que es solo una fuente del ácido graso omega-3 *ácido eicosapentaenoico*, no modifican esta conclusión. En un ensayo clínico que incluyó a más de 8.000 pacientes con hipertrigliceridemia tratados con estatinas, el *icosapento de etilo* pareció reducir la mortalidad cardiovascular muy levemente en comparación con la parafina líquida administrada diariamente, pero no redujo la mortalidad por todas las causas. No se ha descartado la posibilidad de que la parafina aumente el riesgo cardiovascular, lo que favorecería al *icosapento de etilo*. Los resultados disponibles sobre la prevención secundaria están incompletos, por lo que los resultados generales son poco sólidos. No se ha demostrado que el *icosapento de etilo* mejore siquiera levemente los resultados clínicos en la prevención primaria. Por el otro lado, sus riesgos incluyen la fibrilación auricular, el *flutter* auricular y hemorragias que pueden ser graves. En resumen, su balance riesgo-beneficio es desfavorable. Los pacientes que tienen un historial de enfermedades cardiovasculares se beneficiarían más de seguir una dieta variada de tipo mediterráneo.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Amarin Pharmaceuticals nos envió información administrativa y datos publicados.

Notas

a- Los principales factores de riesgo seleccionados fueron: edad mayor a 55 años para los hombres, mayor a 65 para las mujeres; fumadores activos o recientes; hipertensión; colesterol HDL de 40 mg/dl o menos para los hombres, y de 50 mg/dl o menos para las mujeres; aclaramiento de creatinina de entre 30 ml/min y 60 ml/min; retinopatía; y micro- o macroalbuminuria [ref. 12].

Revisión de la literatura hasta el 13 de septiembre de 2022

1. Rosenson RS et al. "Hypertriglyceridemia in adults: approach to evaluation" UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 July 2022: 32 pages.

2. Rosenson RS et al. "Hypertriglyceridemia in adults: management" UpToDate. www.uptodate.com accessed 25 July 2022: 36 pages.
3. Prescrire Editorial Staff "Statins in secondary cardiovascular prevention. Pravastatin is the first choice when statin therapy is justified" *Prescrire Int* 2017; **26** (185): 212-220.
4. Prescrire Editorial Staff "Ezetimibe + statin: insufficient benefit" *Prescrire Int* 2016; **25** (175): 245246.
5. Prescrire Editorial Staff "Simvastatin + fenofibrate. Do not use this combination" *Prescrire Int* 2016; **25** (173): 178-179.
6. Prescrire Editorial Staff "Evolocumab - Repatha". In secondary prevention of cardiovascular disease: no reduction in either all-cause or cardiovascular mortality" *Prescrire Int* 2019; **28** (208): 234-237.
7. HAS Commission de la Transparence "AvisVazkepa" 15 December 2021: 34 pages.
8. Prescrire Editorial Staff "Statins in primary cardiovascular prevention? Little benefit, documented harms and many uncertainties regarding long-term use" *Prescrire Int* 2018; **27** (195): 183-190.
9. Prescrire Editorial Staff "Secondary cardiovascular prevention: omega-3 fatty acids ineffective" *Prescrire Int* 2013; **22** (141): 218.
10. Prescrire Rédaction "Oméga3: fibrillations et flutters auriculaires" *Rev Prescrire* 2022; **42** (466): 596597.
11. Prescrire Editorial Staff "Omega-3 fatty acids after myocardial infarction: authorisations revoked in the European Union" *Prescrire Int* 2020; **29** (214): 106.
12. EMA CHMP "Public assessment report for Vazkepa EMEA/H/C/005398/0000" 28 January 2021: 129 pages.
13. Bhatt DL et al. "Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia" *N Eng J Med* 2019; **380** (1): 1122 + appendix: 50 pages.
14. Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited "Endocrinologic and metabolic drugs advisory committee briefing document. Vascepa. NDA#202057" 14 November 2019: 249 pages.
15. EMA "Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) for icosapent ethyl. EMEA/H/C/PSUSA/00010922/202107" 24 February 2022: 2 pages.
16. European Commission "SmPC-Vazkepa" 25 April 2022.
17. "Icosapentethyl (Vazkepa) zur kardiovaskulären Prophylaxe?" *Arznei-Telegramm* 2021; **52** (9): 6768.
18. "Cardiovasculaire risicoreductie met visolie (Vazkepa)" *Gebu* 2021; **55** (12): 134-136.

Infliximab durante el embarazo: infecciones por BCG mortales en niños

Rev Prescrire 2023; 32 (244): 21

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: inhibidor del FNT alfa, medicamentos en el embarazo, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis

El *infliximab*, un inhibidor del FNT alfa, es un anticuerpo monoclonal inmunosupresor que se usa en particular para tratar la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la psoriasis [1].

En el Reino Unido, se han informado casos de infecciones diseminadas después de administrar vacunas vivas atenuadas a niños cuyas madres recibieron *infliximab* durante el embarazo, incluyendo infecciones por BCG que fueron mortales [1-3]. Un recién nacido a término sano cuya madre tuvo la enfermedad de Crohn fue expuesto al *infliximab* en el útero. Lo vacunaron con la vacuna BCG con tres meses, y murió a los 4,5 meses. En el análisis histológico se observaron granulomas tuberculosos en el hígado, los pulmones y la duramadre.

Debido a la estructura de su inmunoglobulina, el *infliximab* atraviesa la placenta e ingresa a la circulación del feto. El resumen de las características del producto (RCP) del Remicade (un producto a base de *infliximab*) indica que, en la mayoría de los pacientes adultos, el *infliximab* se detecta en el suero de 4 a 28 semanas después de la administración. En los niños que fueron expuestos al medicamento en el útero, el *infliximab* se detectó hasta 12 meses después del nacimiento. También se detectó en la leche materna [1,4].

En la práctica, dado el riesgo de inmunosupresión prolongada en los niños expuestos al *infliximab* en el útero, es prudente evitar administrar vacunas vivas durante los primeros meses de vida, como la BCG y las vacunas contra el sarampión, las paperas, la rubeola y la fiebre amarilla. El RCP europeo que recomendaba esperar hasta que el niño cumpliera los 6 meses fue

actualizado para aumentar el período de espera hasta los 12 meses [1,4].

También es prudente considerar que los recién nacidos que fueron expuestos a otros inhibidores del FNT alfa en el útero estarán inmunosuprimidos durante varios meses [3,5]. Por ejemplo, el RCP del Humira (un producto a base de *adalimumab*) recomienda esperar cinco meses antes de administrar vacunas vivas atenuadas a los niños que fueron expuestos en el útero, sin saber si este período de espera es suficiente [6].

Referencias

1. ANSM “Infliximab (Remicade°, Flixabi°, Inflectra°, Remsima° et Zessly°): différer l’utilisation de vaccins vivants chez les nourrissons exposés in utero ou pendant l’allaitement” March 2022: 3 pages.
2. Cheent K et al. “Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn’s Disease” *J Crohns Colitis* 2010; 4 (5): 603-605.
3. Goulden B et al. “A systematic review of live vaccine outcomes in infants exposed to biologic disease modifying antirheumatic medications in utero” *Rheumatology* 2022: 5 pages.
4. European Commission “SmPC-Remicade” 19 November 2021.
5. Julsgaard M et al. “Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection” *Gastroenterology* 2016; 151 (1): 110-119.
6. European Commission “SmPC-Humira” 17 December 2021.

Luspatercept (REBLOZYL) para la anemia asociada a la betatalasemia

Rev Prescrire 2023; 32 (245): 44

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: transfusiones sanguíneas, anemia, tromboembolismo, eritroide

No es aceptable

En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, el *luspatercept* redujo de manera modesta el número de transfusiones de eritrocitos, pero no eliminó la necesidad de transfusiones, no redujo la necesidad de usar quelantes de hierro ni mejoró la calidad de vida. El *luspatercept* acarrea un riesgo de numerosos efectos adversos, como fatiga, disnea, trastornos gastrointestinales, infecciones, reacciones de hipersensibilidad, daño renal (en algunos casos, mortal), daño hepático (en algunos casos, grave), hipertensión, que requiere el monitoreo antes de cada administración, y posiblemente también cáncer, a largo plazo. Los pacientes con betatalasemia que reciben *luspatercept*

se exponen a un aumento del riesgo de trastornos tromboembólicos; quienes tengan un riesgo alto de padecer trombosis requerirán un tratamiento preventivo.

REBLOZYL - *luspatercept* polvo para solución para inyección subcutánea

Bristol-Myers Squibb

■ Madurador eritroide

■ **Indicación:** “anemia dependiente de transfusiones asociada a la betatalasemia” en adultos. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** dosis inicial de 1 mg/kg cada tres semanas, después de lo cual se ajusta según el nivel de hemoglobina, la necesidad de transfusiones y los efectos adversos; normalmente, la dosis va de 0,8 mg/kg a 1,25 mg/kg cada tres semanas.

Relugolix + estradiol + noretisterona (RYEQO) para los miomas uterinos

Rev Prescrire 2023; 32 (244): 5-8

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: mioma uterino, osteopenia, hipertensión, alopecia, balance riesgo-beneficio de hormonas, leiomioma, menopausia

Una riesgosa combinación de hormonas

No es aceptable

La combinación de *relugolix + estradiol + noretisterona* se evaluó principalmente en dos ensayos clínicos controlados con placebo. Redujo notablemente el sangrado menstrual en la mayoría de las mujeres, pero no los miomas, y no hay evidencia concluyente de que tenga efecto sobre otros síntomas. Sus efectos adversos fueron sobre todo síntomas de menopausia, incluyendo pérdida de densidad mineral ósea, hipertensión y alopecia. Se desconocen los efectos a largo plazo de este tratamiento: en los ensayos clínicos, solo 32 pacientes recibieron tratamiento durante dos años.

En la práctica, es más prudente continuar usando tratamientos con riesgos y beneficios mejor establecidos (a pesar de sus limitaciones) y evitar exponer a las pacientes a esta riesgosa combinación de hormonas.

RYEQO - *relugolix + estradiol + noretisterona* en comprimidos

• 40 mg de *relugolix* + 1 mg de *estradiol* + 0,5 mg de *noretisterona* por comprimido

Gedeon Richter

■ Antagonista del receptor de gonadorelina (GnRH) +

reemplazo hormonal de estrógeno y progestágeno

■ **Indicación:** “síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva”. [permiso de comercialización en la UE, procedimiento centralizado]

■ **Dosis:** Un comprimido por día. “El primer comprimido se debe tomar en los cinco días posteriores al inicio del sangrado menstrual” por el riesgo de sangrado irregular abundante al comienzo del tratamiento cuando se inicia en otro día del ciclo menstrual.

Comparar antes de decidir

Los miomas uterinos (leiomiomas) son tumores benignos del útero [1] que, en la mayoría de los casos, son asintomáticos. Cuando aparecen síntomas, el más frecuente suele ser el sangrado menstrual doloroso y abundante o prolongado, que

puede provocar anemia ferropénica grave y fatiga persistente. En algunos casos, los miomas pueden causar dolor durante las relaciones sexuales o presionar las estructuras adyacentes y provocar lumbalgia, dolor pélvico, trastornos de las vías urinarias o constipación. En casos raros, la necrosis o torsión de un mioma pediculado provoca dolores agudos o signos de inflamación (en especial fiebre moderada o leucocitosis) [1]. Por lo general, los miomas permanecen estables o se encogen después de la menopausia, y los síntomas desaparecen [1].

Tratamiento farmacológico de referencia y sus limitaciones.

Las principales opciones disponibles para las mujeres con sangrado abundante provocado por miomas (y que por lo general eliminan la necesidad de cirugía o de embolización de las arterias uterinas) son los suplementos de hierro cuando hay anemia o un dispositivo intrauterino (DIU) que libera *levonorgestrel* y reduce el sangrado menstrual [1]. El balance riesgo-beneficio del uso de un progestágeno por vía oral (sin un estrógeno) durante más de algunos meses es incierto [1]. Los agonistas de la gonadorelina (o GnRH, que es el acrónimo en inglés de la hormona liberadora de gonadotropina), como la *leuprorelina*, inducen un estado de hipoestrogenismo similar a la menopausia [1-3]. En la UE, estos medicamentos están autorizados para tratar a mujeres con miomas, pero solo antes de la cirugía y durante seis meses o menos. No se ha demostrado que faciliten la cirugía o que reduzcan la necesidad de transfusiones. El balance riesgo-beneficio de su uso prolongado es negativo debido a sus efectos adversos, que incluyen fracturas y trastornos cardiovasculares [1,2].

¿Qué hay de nuevo?

En la UE, se ha autorizado una combinación del antagonista del receptor de GnRH *relugolix* + el estrógeno *estradiol* + el progestágeno *noretisterona* para tratar los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres premenopáusicas [4].

El *relugolix* bloquea los receptores de GnRH de la hipófisis anterior, lo que induce un estado de hipoestrogenismo como el que ocurre en la menopausia o con el uso prolongado de un agonista de GnRH [3]. El *estradiol* se ha añadido para disminuir los efectos adversos del hipoestrogenismo, en especial sobre los huesos, y la *noretisterona*, para reducir el riesgo de hiperplasia endometrial o cáncer que acarrea el *estradiol* [3]. La combinación de *estradiol* + *noretisterona* se comercializó por primera vez en la década de 1990 como terapia de reemplazo hormonal en una dosis de 2 mg por día + 1 mg por día, y en la década de 2000 se redujo a 1 mg por día + 0,5 mg por día [5].

En resumen, es probable que la combinación de *relugolix* + *estradiol* + *noretisterona* induzca un estado menopáusico, atenuado en mayor o menor grado por contener estrógeno y progestágeno [3]. ¿Representa un avance terapéutico para las pacientes con miomas uterinos problemáticos? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

No se comparó con el tratamiento de referencia. Los datos de las evaluaciones clínicas de la combinación de *relugolix* + *estradiol* + *noretisterona* provienen principalmente de dos ensayos clínicos de doble ciego controlados con placebo que utilizaron protocolos similares [3,6]. Esta combinación de tres fármacos no se ha comparado directamente con un DIU de *levonorgestrel*, un suplemento de *hierro* o un progestágeno por

vía oral, aunque esos ensayos clínicos habrían sido viables [7]. En un ensayo clínico de tres meses que comparó al *relugolix* (como monoterapia) con la *leuprorelina*, los dos medicamentos produjeron efectos similares sobre el sangrado menstrual [3].

Los criterios principales de inclusión en los dos ensayos clínicos controlados con placebo fueron: la edad entre 18 y 50 años, y períodos abundantes regulares con al menos 80 ml de sangrado menstrual por ciclo durante dos ciclos menstruales en los tres meses previos al comienzo del ensayo clínico, o de al menos 160 ml durante un ciclo sin que haya otra causa, solo debido a uno o más miomas no submucosos, a menos que no sobresalieran mucho hacia la cavidad uterina [3]. Se exigió que se confirmara por ecografía la presencia de un mioma con un diámetro de al menos 2 cm o varios miomas con un volumen uterino total que excediera los 130 ml [3].

Se excluyó a las mujeres con osteoporosis, baja densidad ósea (menos de 2 puntos en el puntaje Z de la densitometría ósea) u osteopatía [3].

Se aleatorizó a las pacientes para que recibieran *relugolix* + *estradiol* + *noretisterona* (254 pacientes en total) o un placebo (257 pacientes). El tratamiento se administraría durante 24 semanas [3].

Al momento de ingresar al estudio, la edad promedio era de 42 años [3]. El índice de masa corporal (IMC) promedio era de 31,5 kg/m². El nivel de hemoglobina promedio era de 11,2 g/dl. El 79% de las pacientes consideraba que los síntomas provocados por el o los miomas (en especial el sangrado) interferían con sus actividades de la vida diaria [3,6]. La mayoría nunca había recibido un tratamiento farmacológico o quirúrgico para los miomas [7].

Con frecuencia períodos menos abundantes y, en la mitad de las pacientes, interrupción del período. El criterio principal de valoración indicado en el protocolo fue la proporción de mujeres con un sangrado menstrual menor a 80 ml y que se redujo en al menos un 50% durante los últimos 35 días del tratamiento en comparación con el inicio del estudio [3]. Aproximadamente el 72% de las pacientes en los grupos tratados con *relugolix* + *estradiol* + *noretisterona* lograron este criterio, frente al 17% en los grupos placebo (p<0,0001) [3].

El 51% de las pacientes que recibieron *relugolix* + *estradiol* + *noretisterona* lograron la amenorrea (es decir, ausencia de menstruación) durante los últimos 35 días del ensayo clínico, frente al 4% en los grupos placebo (p<0,0001) [3].

Aproximadamente el 40% de las pacientes incluidas en los ensayos clínicos recibieron suplementos de *hierro* (aunque no se especificó la proporción de pacientes que los recibieron en cada grupo) [6]. No sabemos cuántas pacientes con anemia (con una hemoglobina menor a 12 g/dl) al comienzo del tratamiento ya no la padecían cuando concluyó.

Dolor: no hay resultados concluyentes. El protocolo indicó que el dolor atribuido a los miomas se debía tratar con un analgésico, comenzando con *ibuprofeno* [6]. Aproximadamente el 62% de las pacientes en el grupo que recibió la combinación de tres fármacos tomó un analgésico durante los ensayos clínicos, frente

al 67% en el grupo placebo (no hubo una diferencia estadísticamente significativa según nuestros cálculos) [6].

Se pidió a las pacientes que puntuaran la intensidad del dolor que atribuían a los miomas en una escala de 0 a 10 [6]. La empresa farmacéutica presentó un análisis de este criterio de valoración basado únicamente en un subgrupo de 266 pacientes con una puntuación de al menos 4 al momento de ingresar al estudio [3,6]. Como este subgrupo se formó después de la aleatorización, los grupos comparados en este análisis podrían diferir en otros aspectos además del tratamiento recibido. Por lo tanto, los resultados de este análisis no son concluyentes [6].

Calidad de vida: tampoco hay resultados concluyentes. El protocolo indicó que se evaluaría la calidad de vida usando principalmente los componentes “sangrado” y “malestar pélvico” de la escala “síntomas de mioma uterino y calidad de vida” [3]. La FDA señaló que la escala no era apropiada para hacer esta evaluación [6].

El Comité de “Transparencia” de la Autoridad de Salud de Francia (HAS) también señaló “*la ausencia de datos sólidos sobre el posible impacto en la calidad de vida*” [7].

No se observó una diferencia estadísticamente significativa en el volumen de los miomas entre los grupos tratados con *relugolix + estradiol + noretisterona* y los grupos placebo [3]. Las complicaciones, como la necrosis del mioma o una cirugía posterior, no estuvieron entre los criterios propuestos en el protocolo [3].

Los períodos abundantes suelen reaparecer al suspender el medicamento. Se aleatorizó por segunda vez a 229 pacientes — las que recibieron la combinación de tres medicamentos durante 24 a 52 semanas y en quienes se consideró que este tratamiento había sido lo suficientemente eficaz para reducir el sangrado menstrual— para que, con doble ciego, siguieran recibiendo la combinación de tres fármacos o un placebo [3].

Después de 52 semanas, según los datos de solo 79 pacientes, el 70% de las pacientes que continuaron tomando la combinación de tres fármacos perdieron menos de 80 ml de sangre por ciclo, frente a solo el 12% en los casos en los que se había reemplazado el tratamiento hormonal por un placebo (una diferencia estadísticamente significativa) [3]. En otras palabras, la mayoría de las mujeres volvieron a experimentar períodos abundantes cuando ya no recibían la combinación de *relugolix + estradiol + noretisterona*.

Síntomas de menopausia, hipertensión, alopecia, etc. En los dos ensayos clínicos controlados con placebo, se identificó al menos un efecto adverso atribuido al tratamiento en el 36% de las pacientes tratadas con *relugolix + estradiol + noretisterona*, frente al 26% en los grupos placebo [3,6]. No se informaron efectos adversos graves en el grupo placebo, mientras que para el 1% de las pacientes que recibieron la combinación de tres fármacos, se informó al menos un efecto adverso grave, incluyendo prolapso de un mioma a través del cérvix o dolor pélvico. Ninguna de las pacientes murió [3,6].

En general, como se podía esperar, el perfil de efectos adversos de la combinación de tres fármacos pareció ser similar a los

síntomas perimenopáusicos, a saber: sofocos (se informaron en el 11% de las pacientes tratadas con *relugolix + estradiol + noretisterona*, frente al 7% en los grupos placebo), disminución de la libido (2,8% frente al 0,4%), trastornos emocionales (2,4% frente al 1,6%), etcétera [3,8]. El informe de evaluación que divulgó la EMA no menciona casos de trastornos vaginales como sequedad vaginal, a pesar de que son frecuentes en las mujeres posmenopáusicas.

Otros eventos adversos informados más frecuentemente con la combinación de tres fármacos fueron: hipertensión (5,5% frente al 2,7%), alopecia (3,5% frente al 0,8%), dispepsia (2% frente al 0,4%), quistes mamarios (2% frente a 0) y cálculos biliares (6 casos frente a 0) [3,6]. Los niveles elevados de glucosa y colesterol en sangre fueron más frecuentes con la combinación de tres fármacos que con el placebo [6].

Se observaron períodos irregulares en aproximadamente un tercio de las pacientes en cada grupo, con un sangrado que iba de los 4 a los 13 días en los grupos tratados con la combinación de tres fármacos, frente a 1 a 7 días en los grupos placebo [3]. En un ensayo clínico no comparativo que incluyó a 476 pacientes, con una duración máxima del tratamiento de 52 semanas, 5 pacientes padecieron hemorragias ginecológicas graves atribuidas al *relugolix + estradiol + noretisterona* [3,6].

En este contexto, en el que las participantes en los ensayos clínicos que duraron entre 6 y 12 meses no presentaban enfermedades cardiovasculares, no se identificaron casos de hiperplasia endometrial, cáncer o episodios cardiovasculares. Sin embargo, esos riesgos son posibles con el uso de este producto a largo plazo [3].

En los ensayos clínicos, se informó depresión en el 2,4% de las pacientes en los grupos tratados con *relugolix + estradiol + noretisterona*, frente al 0,8% en los grupos placebo [6]. La información completa para la prescripción de EE UU menciona que se observaron casos de pensamientos suicidas en los ensayos clínicos de *relugolix + estradiol + noretisterona* para tratar la endometriosis [6,9]. Este efecto adverso no se menciona en el resumen europeo de las características del producto (RCP) [4].

Se informaron casos de reacciones alérgicas con el *relugolix* a los sistemas de farmacovigilancia [6].

Pérdida de densidad ósea. Aproximadamente el 53% de las pacientes en los grupos tratados con *relugolix + estradiol + noretisterona* perdieron densidad mineral ósea en la columna lumbar durante las 24 semanas en que se ejecutaron los dos ensayos clínicos controlados con placebo, frente al 48% en los grupos placebo [6]. La densidad ósea disminuyó entre el 3% y el 8% en aproximadamente el 16% de las pacientes en los grupos tratados con la combinación de tres fármacos, frente al 9% de las pacientes en los grupos placebo [6]. La edad, el IMC, el tabaquismo y el alcoholismo no se identificaron como factores de riesgo para la pérdida de densidad mineral ósea mientras tomaban la combinación de tres fármacos [3].

Se identificaron tres casos de fracturas en el grupo tratado con la combinación de tres fármacos, frente a dos en el grupo placebo [3]. Solo 32 pacientes recibieron la combinación durante dos años [3].

La información completa para la prescripción que está disponible en EE UU recomienda una duración máxima del tratamiento de dos años y una densitometría ósea antes del tratamiento y “periódicamente” después de iniciarlo [9]. El RCP europeo no indica ningún límite para la duración del tratamiento y solo recomienda una densitometría ósea después de un año de tratamiento [4].

Riesgo leve de prolongación del intervalo QT. Los agonistas del GnRH exponen a las pacientes al riesgo de prolongación del intervalo QT [1]. En los dos ensayos clínicos principales, se observó una prolongación del intervalo QT de al menos 30 milisegundos en el 5,9% de las pacientes que recibieron la combinación de tres fármacos, frente al 4,3% con el placebo [3]. El intervalo QT raramente se prolongó a más de 60 ms y nunca excedió los 501 ms [3,6]. En otras palabras, el riesgo de arritmia cardíaca parece bajo, pero posiblemente no sea nulo [10].

No se informaron síntomas asociados a la prolongación del intervalo QT en estos ensayos clínicos [3].

Se pueden esperar interacciones farmacológicas. El *relugolix* es un sustrato de la glucoproteína P y puede saturarla y hacer que no esté disponible para otros sustratos, incluyendo otros medicamentos [4]. Por lo tanto, el *relugolix* puede aumentar los efectos de otros sustratos de la glucoproteína P [4]. El *relugolix* parece ser metabolizado por varias vías, incluyendo las isoenzimas CYP3A4 (principalmente) y CYP2C8 del citocromo P450 [3].

Las combinaciones de estrógeno y progestágeno como el *estradiol + noretisterona* son metabolizadas casi completamente por varios sistemas enzimáticos [11].

Todas estas propiedades implican que se pueden esperar una variedad de interacciones farmacocinéticas con *relugolix + estradiol + noretisterona*, lo que empeora las posibles interacciones farmacodinámicas, que incluyen efectos sobre el sistema cardiovascular. Dado que el *relugolix* tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 60 horas, cualquier interacción farmacológica puede tardar hasta 15 días en resolverse después de suspender el tratamiento [4].

El efecto anticonceptivo se desvanece rápidamente después de suspender el tratamiento. Después de un mes de uso continuo, el *relugolix + estradiol + noretisterona* normalmente suprime la ovulación; el RCP europeo asegura que funciona como un anticonceptivo eficaz [4]. Sin embargo, a menos que la menopausia ocurra durante el tratamiento, la fertilidad se restablece rápidamente después de suspenderlo y, por tanto, las mujeres deberán usar otro método anticonceptivo tan pronto como lo interrumpen, si quieren evitar el embarazo.

Se recomienda usar un método anticonceptivo no hormonal durante el primer mes de tratamiento y durante al menos siete días si se olvidan dos dosis consecutivas [4].

Embarazo: datos preocupantes con animales. En estudios con animales, ocurrieron abortos y pérdidas de camadas completas en conejas (pero no en ratas) expuestas a *relugolix* en dosis similares a las recomendadas para el uso clínico [3]. Se

observaron malformaciones del sistema urogenital y feminización de los fetos masculinos en estudios del *estradiol* con animales, y virilización de los fetos femeninos con *noretisterona* [4].

Según el informe de evaluación de la EMA, un total de 13 pacientes quedaron embarazadas mientras recibían *relugolix* durante los ensayos clínicos, a pesar de su probable efecto anticonceptivo. No se detectaron señales de seguridad para malformaciones. Sin embargo, se monitorearon muy pocos embarazos, lo que impide descartar un riesgo de malformaciones [3].

En la práctica

En las pacientes con miomas uterinos y sangrado menstrual problemático y abundante, la combinación de *relugolix* con *estradiol* y *noretisterona* suele inducir un estado menopáusico que, por lo general, incluye una reducción marcada o incluso la interrupción del sangrado menstrual. Sin embargo, no existe evidencia concluyente sobre los efectos en la evolución clínica de los miomas o los síntomas asociados a ellos. No hay datos comparativos sólidos sobre la calidad de vida según la percepción de las pacientes. En general, a menos de que surja una menopausia fisiológica durante el tratamiento, los trastornos regresan cuando se suspende.

En EE UU, este medicamento solo está autorizado para mujeres con miomas, como una manera de tratar el sangrado menstrual abundante y no se afirma que tenga eficacia para tratar otros síntomas [9].

Los beneficios potenciales del *relugolix + estradiol + noretisterona* se deben sopesar con sus múltiples efectos adversos, a saber: síntomas de perimenopausia (sofocos, etc.); alopecia; hipertensión; pérdida de la densidad ósea; y la incertidumbre sobre sus efectos a largo plazo, como cáncer de mama o episodios cardiovasculares. La información completa para la prescripción que está disponible en EE UU recomienda limitar la duración del tratamiento a un máximo de dos años, dado que no hay evidencia de que la pérdida ósea observada sea reversible [9].

En la práctica, es más prudente seguir usando tratamientos con mejores evaluaciones que el *relugolix* y evitar exponer a las pacientes a riesgosas combinaciones de hormonas que acarrear efectos adversos en cadena.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Gedeon Richter no nos proveyó información sobre su producto.

Revisión de la literatura hasta el 4 de agosto de 2022

1. Prescrire Rédaction “Fibromyome utérin” Premiers Choix Prescrire, updated April 2022: 5 pages.
2. Prescrire Editorial Staff “Bleeding associated with uterine leiomyomas. Tailor treatment to the individual patient” *Prescrire Int* 2014; **23** (149): 130-135.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Ryeqo. EMEA/H/C/005267/0000” 20 May 2021: 270 pages.
4. European Commission “SmPC-Ryeqo” 22 July 2022.
5. Prescrire Rédaction “Estradiol + noréthistérone (Activelle®). Nouveau dosage: simplement un demi Kliogest™” *Rev Prescrire* 2002; **22** (225): 105.
6. US FDA - CDER “Application number 214846Orig1s000. Clinical review(s)” 24 May 2021: 180 pages.

7. HAS - Commission de la transparence “Avis-Ryeco” 18 May 2022: 51 pages.
8. Prescrire Rédaction “Troubles liés à la ménopause” Premiers Choix Prescrire, updated June 2020: 6 pages.
9. US FDA - CDER “Full prescribing information-Myfembree” August 2022.
10. Prescrire Editorial Staff “Drug-induced QT prolongation, torsade de pointes and sudden cardiac death” *Prescrire Int* 2021; **30** (229): 208-214.
11. Prescrire Rédaction “Estroprogestatifs à dose substitutive” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.

Opinión de los editores de Prescrire

Efectos adversos en cadena
Rev Prescrire 2023; 32 (244): 6

Imaginemos que una empresa farmacéutica ficticia llamada MultiCombin sugiere prevenir los efectos adversos de la *gizmolina* añadiendo *noxiozina*, pero aún necesitan prevenir los efectos adversos de la *noxiozina*. Pronto encuentran una solución: ¡añadir un tercer medicamento!

Aunque parece poco realista, ese fue el razonamiento que guió el desarrollo y la autorización de la combinación de *relugolix* + *estradiol* + *noretisterona* (RYEQO) para tratar los miomas

uterinos. Para prevenir los efectos adversos del hipoestrogenismo causado por el antagonista de GnRH *relugolix*, la empresa añadió el estrógeno *estradiol*. Y para prevenir los efectos adversos del estrógeno sobre el endometrio, en particular el riesgo de cáncer, añadieron el progestágeno *noretisterona*. Como resultado, las mujeres premenopáusicas que toman esta combinación corren el riesgo de padecer tanto los efectos adversos del hipoestrogenismo —que son similares a los efectos de la menopausia— como los de la terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica con una combinación de estrógeno + progestágeno.

Administrar un conjunto de medicamentos —con los efectos adversos en cadena que conllevan— podría ser aceptable si tuvieran una eficacia demostrada que superara sus riesgos. Pero ese está lejos de ser el caso con esta combinación.

En ocasiones, usar un medicamento para aliviar los efectos de otro que es muy útil puede beneficiar al paciente. Pero antes de administrar medicamento sobre medicamento, primero se debe considerar cuidadosamente qué tan útil es el primero para el paciente. Está claro que descartar un medicamento con escasos beneficios es menos peligroso y más beneficioso que tratar de mitigar sus efectos adversos.

Roxadustat (EVRENZO) para la anemia asociada a la enfermedad renal crónica

Rev Prescrire 2023; 32 (245): 39

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: tratamiento anemias, epoetina, diálisis, enfermedad renal crónica, epoetina

Es más riesgoso que una epoetina inyectable, pero no más eficaz

No es aceptable

En cinco ensayos clínicos aleatorizados sin enmascaramiento, no se ha demostrado que el *roxadustat* tenga una eficacia general mayor que las epoetinas para corregir la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Por otro lado, parece aumentar la mortalidad, sobre todo en los pacientes que se dializan. Su perfil de efectos adversos parece ser similar al de las epoetinas, pero con algunos efectos adversos graves más frecuentes, que incluyen trombosis del acceso vascular (esencial para la diálisis), sepsis y trastornos hepáticos. El *roxadustat* también acarrea un riesgo de interacciones farmacocinéticas. En la práctica, a mediados de 2022, el balance riesgo-beneficio del *roxadustat* es desfavorable.

- El tratamiento farmacológico de referencia para los pacientes con anemia causada por enfermedad renal crónica (ERC) es una epoetina administrada mediante inyección intravenosa (i. v.) o subcutánea (s. c.).
- En la UE, se ha autorizado el *roxadustat* por vía oral para tratar este problema clínico. Se supone que estimula la producción de eritrocitos mediante una serie de mecanismos que incluyen el aumento de la producción de eritropoyetina endógena.
- Se comparó al *roxadustat* con una epoetina en un ensayo clínico que incluyó a pacientes con ERC no dependientes de diálisis y cuatro ensayos clínicos con pacientes que se dializaban.

Estos estudios sin enmascaramiento demostraron que el efecto del *roxadustat* sobre los niveles de hemoglobina fue del mismo orden de magnitud que los de una epoetina. La eficacia del *roxadustat* para reducir la necesidad de transfusiones fue diferente en cada estudio: en tres de los cinco ensayos clínicos, se redujo la proporción de pacientes trasfundidos. En general, el *roxadustat* reduce la necesidad de recibir suplementos de hierro, pero parece aumentar la mortalidad en algunos pacientes, particularmente en los que se dializan.

- Los efectos adversos conocidos del *roxadustat* son similares a los de las epoetinas, que consisten principalmente en trastornos tromboembólicos, infecciones (en algunos casos, mortales), cefalea, convulsiones, trastornos gastrointestinales y reacciones adversas cutáneas graves. La mayoría de estos eventos adversos fueron más frecuentes en los grupos de *roxadustat* que en los de las epoetinas, incluyendo algunos que se consideraron graves y causaron que se interrumpiera el tratamiento.
- El *roxadustat* es un sustrato de la isoenzima CYP2C8 del citocromo P450 y de la isoenzima UGT1A9, que participa en la conjugación del glucurónido. También inhibe a las proteínas transportadoras BCRP y OATP1B1 y, por tanto, se pueden prever numerosas interacciones farmacocinéticas. Cuando se combina con estatinas, puede aumentar sus efectos adversos y, en ocasiones, será necesario ajustar la dosis. El *roxadustat* se debería tomar al menos una hora después de un quelante de fosfato o de medicamentos que contengan calcio, hierro, magnesio o aluminio.

- En animales, se demostró que el *roxadustat* es tóxico para los fetos. Se debería evitar su uso en mujeres embarazadas.
- El *roxadustat* se toma por vía oral tres días no consecutivos por semana. Para los pacientes que no se dializan, la administración oral se puede considerar una ventaja sobre las epotinas, que se administran por vía intravenosa o subcutánea. Sin embargo, es posible que con esta pauta ocurran errores con la dosis: con el uso diario, puede ocasionar sobredosis o que se administre una dosis más baja por olvidar tomarlo.

EVRENZO - *roxadustat* en comprimidos

Astellas

• 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg o 150 mg de *roxadustat* por comprimido

■ **Antianémico; inhibidor de la prolil hidroxilasa del factor inducible por hipoxia**

■ **Indicación:** “*anemia sintomática asociada a la enfermedad renal crónica*” en adultos [procedimiento centralizado UE]

Semaglutida (WEGOVY) para el exceso de peso corporal

Rev Prescrire 2023; 32 (245): 36-38

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: antidiabético, pérdida de peso, agonista del receptor de GLP-1, tratamiento de la obesidad

A finales de 2022, no se ha probado su eficacia sobre las complicaciones clínicas

Nada nuevo

Para otoño de 2023, se espera conocer los resultados de un ensayo clínico que evaluó el efecto de la *semaglutida* sobre las complicaciones cardiovasculares asociadas al exceso de peso. Hasta que se publiquen en detalle, es mejor no recurrir a este agonista del receptor de GLP-1 para lograr una pérdida de peso duradera y en su lugar implementar una estrategia no farmacológica integral.

WEGOVY - *semaglutida* en solución para inyección subcutánea

• Plumas precargadas: 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, o 2,4 mg de *semaglutida* por dosis

Novo Nordisk

■ **Reductor de la glucosa; agonista del receptor de GLP-1**

■ **Indicación:** “*como complemento de una dieta baja en calorías y de un aumento de la actividad física para controlar el peso, incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de: ≥ 30 kg/m² (obesidad), o ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso), en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso, por ejemplo, alteraciones de la glucemia (prediabetes o diabetes tipo 2), hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular*”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** comienza con una dosis semanal de 0,25 mg, que se aumenta cada 4 semanas, durante un período de 16 semanas, a una dosis semanal de 2,4 mg. Se administra en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Comparar antes de decidir

Para una persona con obesidad o sobrepeso, la principal estrategia para perder peso y mantenerlo es una estrategia integral que incluya primordialmente medidas dietéticas nutricionalmente balanceadas, un aumento de la actividad física y un tratamiento personalizado [1,2]. La cirugía bariátrica es una opción para los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) de entre 35 kg/m² y 40 kg/m² que sufran complicaciones graves de la obesidad, o para los que tengan un IMC superior a 40 kg/m² [1].

Liraglutida: se pierden unos pocos kilos. La *liraglutida* es un agonista de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), una hormona del grupo de las incretinas [2]. Los agonistas del receptor de GLP-1 bajan los niveles de glucosa en sangre aumentando la secreción de insulina y reduciendo la secreción de glucagón. También enlentecen el vaciamiento gástrico y reducen la ingesta de alimentos, lo que provoca la pérdida de peso [2,3].

La *liraglutida* está autorizada en la UE para ser administrada diariamente en forma de inyecciones subcutáneas (s. c.), principalmente para inducir la pérdida de peso [2,3]. La evaluación en adultos con un peso inicial promedio de 110 kg demostró que, tras un año de tratamiento, la pérdida de peso promedio en el grupo tratado con *liraglutida* fue aproximadamente cinco puntos porcentuales mayor que en el grupo que recibió un placebo, pero que, después de suspender el medicamento, recuperaron al menos en parte ese peso perdido [2,3].

¿Qué hay de nuevo?

La *semaglutida* es otro agonista del receptor de GLP-1. En la UE, está autorizada desde 2018, con la marca comercial Ozempic, para tratar la diabetes tipo 2. Ahora también se ha autorizado para inducir la pérdida de peso, mediante la administración semanal de una inyección subcutánea [4,5].

¿Qué tan eficaz es la *semaglutida* contra las complicaciones clínicas asociadas al sobrepeso? ¿Produce una pérdida de peso tangible y duradera? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

Evaluación basada en las complicaciones cardiovasculares: se espera conocer los resultados en 2023. El ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo llamado “Select”, que comenzó en 2018, está evaluando el efecto de la *semaglutida* sobre las complicaciones cardiovasculares asociadas al sobrepeso o la obesidad [6-8]. Planeaba incluir a 17.500 pacientes sin diabetes, de 45 años o mayores, con enfermedad cardiovascular y un IMC de 27 kg/m² o más [7,8]. Los resultados se conocerán en otoño de 2023 [8].

Comparación con la liraglutida: un único ensayo clínico sin enmascaramiento. Se ejecutó un ensayo clínico aleatorizado con 338 pacientes sin diabetes que padecían obesidad (IMC de 30 kg/m² o más), o que tenían un IMC de entre 27 kg/m² y 30 kg/m² y riesgo cardiovascular. Comparó las inyecciones

semanales de *semaglutida* con un placebo y las inyecciones diarias de *liraglutida* con un placebo [9]. Los participantes tenían un peso promedio de 105 kg y un IMC promedio de 37,5 kg/m². Todos recibieron asesoramiento sobre la dieta y la actividad física [9].

El ensayo clínico fue parcialmente de doble ciego, ya que el paciente y el investigador sabían cuál de los agonistas del receptor de GLP-1 estaban probando, pero no sabían si el paciente había recibido el agonista del receptor de GLP-1 o el placebo [9]. Se aumentó la dosis de *semaglutida* cada 4 semanas durante un período de 16 semanas para llegar a una dosis semanal de 2,4 mg. La dosis meta de la *liraglutida* (3 mg por día) se alcanzó después de al menos 4 semanas aumentando la dosis semanalmente. Si ocurrían efectos adversos con la dosis meta de *semaglutida*, se reducía a 1,7 mg por semana; en el grupo de *liraglutida*, se suspendía el tratamiento con la posibilidad de reanudarlos después. Estas diferencias podrían explicar la alta tasa de abandono del tratamiento en el grupo tratado con *liraglutida* (20% frente a 10%), lo que pudo haber reducido su eficacia [9].

Después de 68 semanas, los pacientes en el grupo de *semaglutida* habían perdido en promedio el 16% de su peso corporal, frente al 6% en el grupo de *liraglutida* y al 2% en los grupos placebo [9]. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Se informó una pérdida de peso del 5% o más en el 87%, frente al 58% y al 29%, respectivamente [9].

La calidad de vida no se seleccionó como criterio de valoración [9].

Ensayos clínicos controlados con placebo: pérdida de varios kilos, que se recuperaron parcialmente después de suspender el tratamiento. La *semaglutida* para la pérdida de peso se evaluó en tres ensayos clínicos de doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que se ejecutaron durante 68 semanas: dos ensayos incluyeron a 2.572 pacientes sin diabetes y uno a 1.210 pacientes con diabetes tipo 2 [6,10]. Todos los pacientes recibieron asesoramiento sobre el estilo de vida y la dieta o estuvieron en un programa de apoyo intensivo [6].

Los pacientes inscritos en estos ensayos clínicos tenían un peso inicial promedio de aproximadamente 103 kg y un IMC promedio de 37 kg/m² [6]. La pérdida de peso promedio fue mayor en los grupos tratados con *semaglutida* que en los grupos placebo: se registró un descenso de aproximadamente un 15% frente a un 4% en los dos ensayos clínicos con 2.572 pacientes sin diabetes, y de un 10% frente a un 3% en el ensayo con los pacientes con diabetes tipo 2 (diferencias estadísticamente significativas). Las diferencias en los puntajes de calidad de vida entre los grupos no fueron clínicamente significativas [6,10].

Se obtuvieron resultados similares en otro ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo ejecutado con 302 pacientes durante dos años: después de las primeras 68 semanas de tratamiento, no se logró una pérdida de peso adicional [5].

En otro ensayo clínico, 803 pacientes con un peso promedio de 96 kg y un IMC de 34 kg/m² recibieron *semaglutida* durante 20 semanas [6,10]. En promedio, perdieron el 11% de su peso corporal, tras lo cual ingresaron a una fase comparativa de doble

ciego durante 48 semanas, en la que se los aleatorizó para que continuaran recibiendo *semaglutida* o se les administrara un placebo. En promedio, los pacientes que continuaron recibiendo *semaglutida* siguieron perdiendo peso (otro 8% respecto de su peso al final de la primera fase no comparativa), mientras que casi todos los que recibieron un placebo aumentaron de peso (un aumento del 7%) [6].

Perfil de efectos adversos de los agonistas de los receptores de GLP-1. Al igual que otros agonistas de los receptores de GLP-1, la *semaglutida* causa principalmente: trastornos gastrointestinales muy frecuentes (náuseas, vómitos, diarrea, constipación, obstrucción intestinal, etc.); insuficiencia renal; coledoclitiasis y pancreatitis; hipoglucemia, sobre todo cuando se combina con *insulina* o una sulfonilurea; y reacciones en el lugar de la inyección [5,11]. Se han informado casos de cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, bocio, aumento de la frecuencia cardíaca y arritmia. Se sospecha que la *semaglutida* puede empeorar la retinopatía diabética preexistente [11].

Los datos recogidos después de su ingreso al mercado incluyen casos de pancreatitis aguda y pancreatitis necrosante (algunos casos fueron mortales), reacciones de hipersensibilidad (anafilaxis, angioedema, erupciones) y hepatitis [10,12].

En el ensayo sin enmascaramiento que comparó la *semaglutida* con la *liraglutida* (y un placebo), se informaron eventos adversos graves en el 8% de los pacientes en el grupo tratado con *semaglutida*, frente al 11% en el grupo de *liraglutida* y al 7% en los grupos placebo [9]. Los más frecuentes parecieron ser: en el grupo de *semaglutida*, constipación, diarrea, vómitos y eructos; en el grupo de *liraglutida*, trastornos psiquiátricos (sobre todo insomnio), reacciones en el lugar de la inyección y trastornos de la vesícula [9].

Se añaden efectos adversos al RCP europeo. En los ensayos clínicos controlados con placebo que incluyeron a pacientes obesos, se informó un evento adverso grave en el 9% de los pacientes en los grupos de *semaglutida*, frente al 6% en los grupos placebo [9]. Estos ensayos clínicos confirmaron el perfil de efectos adversos de la *semaglutida*, que incluye una mayor incidencia de trastornos gastrointestinales (73% frente al 47%), algunos de ellos graves (1,3% frente al 0,4%), incluyendo colitis, apendicitis y gastritis [6,10,12].

Los siguientes efectos adversos también fueron más frecuentes en los grupos de *semaglutida*: trastornos neurológicos, en especial cefaleas (13% frente al 9%); mareos (7% frente al 3%); fatiga (11% frente al 5%); hipotensión (1,3% frente al 0,4%) y síncope (0,8% frente al 0,4%); y alopecia (3% frente al 1%) [6,10,12]. Estos efectos adversos se han añadido al resumen de las características del producto (RCP) europeo [6].

Hipoglucemia y retinopatía diabética. En el ensayo clínico que incluyó a pacientes con diabetes tipo 2, ninguno de los participantes estaba recibiendo *insulina*. Se informó hipoglucemia con un nivel de glucosa en sangre menor a 0,54 g/l (2,97 mmol/l) en el 6% de los pacientes en el grupo de *semaglutida*, frente al 2% en el grupo placebo [6]. Casi la mitad de los pacientes que experimentaron hipoglucemia mientras recibían *semaglutida* no estaba tomando una sulfonilurea [10].

En este ensayo clínico, la retinopatía no controlada fue un criterio de exclusión. El 7% de los pacientes en el grupo de *semaglutida* padecía un trastorno de la retina (principalmente retinopatía diabética), frente al 4% en el grupo placebo [6,10].

Interacciones farmacológicas con los agonistas del receptor de GLP-1. Al igual que los demás agonistas del receptor de GLP-1, la *semaglutida* enlentece el vaciamiento gástrico y provoca diarrea, lo que puede reducir la absorción gastrointestinal de los medicamentos que se ingieren por vía oral, como los anticonceptivos orales. Debido al perfil de efectos adversos de la *semaglutida*, se pueden prever otras interacciones farmacológicas [11].

Es teratogénica en animales, y se tienen pocos datos sobre embarazos humanos. En estudios con animales, se ha demostrado que la *semaglutida* es teratogénica [5,6,11,12]. Existen muy pocos datos sobre su uso en mujeres embarazadas [5,10].

El RCP europeo y la información completa para la prescripción que está disponible en EE UU recomiendan evitar el uso de la *semaglutida* durante el embarazo o durante los dos meses previos a un embarazo planificado, dado que tiene una semivida plasmática de alrededor de una semana [5,12].

Presentación en pluma. La *semaglutida* inyectable ha sido autorizada en la UE con la marca comercial Wegovy, en plumas con una sola dosis y plumas multidosis [5]. La pluma con una sola dosis viene lista para usar, mientras que quienes usen las plumas multidosis deberán colocar primero la aguja en la pluma, comprobar el flujo antes de administrar la primera inyección con una pluma nueva, preparar la inyección seleccionando la dosis y empezar la administración presionando un botón. Además, las plumas con una sola dosis están equipadas con un sistema que cubre la aguja una vez se ha terminado de poner la inyección, y las plumas multidosis no lo tienen [5].

En la práctica

No se ha demostrado que los agonistas del receptor de GLP-1 puedan prevenir las complicaciones clínicas del exceso de peso

en los pacientes obesos o en los pacientes con sobrepeso que tienen un factor de riesgo para padecer trastornos cardiovasculares. Sus efectos adversos son frecuentes y, en ocasiones, graves.

En la práctica, mientras se espera la publicación de los resultados completos y detallados del ensayo clínico “Select”, que evalúa el efecto de la *semaglutida* sobre las complicaciones cardiovasculares del exceso de peso, es mejor no recurrir a este medicamento.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Novo Nordisk nos proveyó una lista de vínculos para acceder a documentos administrativos en línea.

Revisión de la literatura hasta el 7 de septiembre de 2022

1. Prescrire Rédaction “Obésité” Premiers Choix Prescrire, updated July 2020: 5 pages.
2. Prescrire Editorial Staff “Liraglutide and obesity. Still no satisfactory weight loss drug” *Prescrire Int* 2016; **25** (167): 5-8.
3. Prescrire Editorial Staff “Liraglutide (Saxenda®) in obesity in adolescents” *Prescrire Int* 2022; **31** (242): 260-261.
4. Prescrire Editorial Staff “Semaglutide - Ozempic® and type 2 diabetes” *Prescrire Int* 2020; **29** (214): 93.
5. European Commission “SmPC-Wegovy” 21 July 2022.
6. EMA - CHMP “Public assessment report for Wegovy. EMEA/H/C/005422/0000” 11 November 2021: 177 pages.
7. Ryan DH et al. “Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT) rationale and design” *Am Heart J* 2020; **229**: 61-69.
8. “Semaglutide effects on heart disease and stroke in patients with overweight or obesity (SELECT). NCT03574597”. www.clinicaltrials.gov accessed 26 August 2022: 9 pages.
9. Rubino DM et al. “Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes. The STEP 8 randomized clinical trial” *JAMA* 2022; **327** (2): 138-150.
10. US FDA - CDER “Clinical review(s) – application number: 215256Orig1s000 - Wegovy” 4 June 2021: 392 pages.
11. Prescrire Rédaction “Incrétinomimétiques agonistes GLP-1: liraglutide, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
12. US FDA “Full prescribing information-Wegovy” June 2021.

Resistencia Antimicrobiana

Análisis de los planes de acción nacionales para combatir la resistencia a los antimicrobianos: lagunas y oportunidades en las estrategias de optimización del uso de antibióticos en humanos. (*An analysis of existing national action plans for antimicrobial resistance-gaps and opportunities in strategies optimising antibiotic use in human populations*).

Charani E, Mendelson M, Pallett SJC et al, *Lancet Glob Health*. 2023 Mar;11(3):e466-e474. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00019-0.

[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(23\)00019-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(23)00019-0/fulltext) (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: antibióticos, combatir la resistencia antimicrobiana, gestión de antibióticos

Resumen

En la Asamblea Mundial de la Salud de 2015, los Estados miembros de las Naciones Unidas adoptaron una resolución por la que se comprometían a elaborar planes de acción nacionales (PAN) para combatir la resistencia a los antimicrobianos (RAM). La determinación política de implementar los PAN y la disponibilidad de estructuras de gobernanza sólidas para garantizar una traslación sostenible de los objetivos de la política identificados en los PAN a la práctica siguen siendo importantes obstáculos para el progreso.

Las diferencias en la capacidad económica y política de los países, y las limitaciones de recursos podrían ser obstáculos importantes para la avanzar en la implementación de los PAN relacionados con las RAM. Aunque se han realizado análisis regionales y mundiales de los PAN, desde la perspectiva de las políticas y de “Una sola salud”, hay que hacer una evaluación

mundial de los objetivos de los PAN desde la perspectiva del uso de antimicrobianos en las poblaciones humanas.

En esta Política de Salud se presenta una síntesis sistemática de los PAN existentes para hacer frente a la RAM que se relacionan con el uso en humanos. Encontramos marcadas lagunas y variabilidad en la madurez del desarrollo y la operacionalización de los PAN en los ámbitos de:

- (1) política y planificación estratégica;
- (2) gestión de medicamentos y sistemas de prescripción;
- (3) tecnología para la prescripción antimicrobiana optimizada;

- (4) contexto, cultura y comportamientos;
- (5) entrega operativa y monitoreo; y
- (6) compromiso y participación de pacientes y el público.

Las lagunas identificadas en estos ámbitos ponen de relieve las oportunidades para facilitar la aplicación y puesta en práctica de los PAN de forma sostenible. Las conclusiones de este análisis se pueden utilizar a nivel nacional, regional y mundial para identificar las prioridades relacionadas con las RAM que respondan a las necesidades y los contextos de las infraestructuras.

El análisis genómico de las aguas residuales de 101 países revela el panorama mundial de la resistencia a los antimicrobianos.

(Genomic analysis of sewage from 101 countries reveals global landscape of antimicrobial resistance)

Munk P, Brinch C, Møller FD. et al.

Nat Commun 13, 7251 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34312-7>

<https://www.nature.com/articles/s41467-022-34312-7>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: prevalencia de resistencia antimicrobiana, contaminación de ríos con antibióticos, resistomas

Resumen

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) constituye una grave amenaza para la salud mundial. Entender la aparición, evolución y transmisión de genes individuales de resistencia a los antibióticos (ARG) es esencial para desarrollar estrategias sostenibles que combatan esta amenaza. Aquí, utilizamos la secuenciación metagenómica para analizar ARG en 757 muestras de aguas residuales de 243 ciudades en 101 países, recogidas entre 2016 y 2019.

Encontramos patrones regionales en los resistomas, y estos difieren entre los subconjuntos correspondientes a las clases de medicamentos y están impulsados en parte por la variación taxonómica. Los entornos genéticos de 49 ARG frecuentes son muy diversos, y la mayoría de los ARG frecuentes se transportan en múltiples contextos genómicos distintos a nivel mundial y, a veces, en plásmidos. El análisis de la secuencia flanqueante reveló patrones de limitación de la dispersión y transmisión global específicos de los ARG. Nuestros datos sugieren, además, que ciertas zonas geográficas son más propensas a los eventos de transmisión y deberían recibir más atención.

La prescripción inadecuada de antibióticos a los adultos conlleva mayores riesgos

(Inappropriate Antibiotic Prescribing for Adults Comes with Increased Risks)

Pew Trusts 27 de enero de 2023

<https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/fact-sheets/2023/01/inappropriate-antibiotic-prescribing-for-adults-comes-with-increased-risks>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: programas de gestión de antibióticos, disminuir la prescripción inadecuada de antibióticos, resistencia antimicrobiana, prescripción innecesaria de antibióticos, prescripción inadecuada de antibióticos, Clostridium difficile, faringitis, sinusitis, influenza, bronquitis

Los programas de gestión adecuada de antibióticos pueden minimizar costes y complicaciones

Resumen

Un nuevo estudio de la Universidad de Washington en St. Louis y The Pew Charitable Trusts (Fondos de Caridad Pew), que analizó los datos de facturas que se presentan a seguros médicos privados, descubrió que la prescripción inapropiada de antibióticos a adultos ambulatorios diagnosticados con infecciones comunes de las vías respiratorias superiores, generó cerca de US\$69 millones en costos de atención médica en EE UU en 2017 (US\$49,6 millones debido a casos de faringitis y US\$19,1 millones por sinusitis) [1]. Los resultados también

mostraron que, entre los pacientes que recibieron antibióticos inadecuados, el riesgo de sufrir un evento adverso (es decir, un efecto nocivo de los medicamentos) fue casi cuatro veces mayor.

El uso de antibióticos provoca el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos, las cuales en EE UU causan más de 2,8 millones de infecciones y 35.000 muertes al año [2]. Por ello, es fundamental mejorar los programas de gestión adecuada de antibióticos, los cuales ayudan a garantizar que estos fármacos se prescriban de forma adecuada. Sin embargo, a menudo los proveedores de servicios de salud de los centros ambulatorios prescriben antibióticos de forma inadecuada [3].

Los investigadores cuantificaron los costes de los servicios de salud y los efectos adversos asociados a la selección inadecuada de antibióticos para infecciones bacterianas (por ejemplo, la prescripción de antibióticos que no son recomendables o de primera línea, según las guías de tratamiento), y la prescripción

innecesaria de antibióticos para infecciones virales (por ejemplo, la prescripción de antibióticos que no funcionan contra los virus) para seis diagnósticos en pacientes ambulatorios.

Mejorar la prescripción de antibióticos a través de la expansión de los programas de gestión adecuada de antibióticos es fundamental para minimizar la amenaza de la resistencia, mejorar la atención al paciente y reducir los gastos. Todas las partes interesadas en los servicios de salud —incluyendo a los pagadores y los sistemas de atención médica— tienen un papel que desempeñar para apoyar los programas de gestión adecuada de antibióticos en contextos ambulatorios.

Efectos adversos y costes de atención médica asociados a la prescripción inadecuada de antibióticos

Los investigadores analizaron la incidencia de efectos adversos derivados de la prescripción inadecuada de antibióticos en seis diagnósticos frecuentes en pacientes ambulatorios. Un efecto adverso es un daño causado por tomar un medicamento y puede incluir reacciones alérgicas, náuseas, vómitos, diarrea y erupciones cutáneas [4]. La infección por *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), antes conocida como *Clostridium difficile*, es un efecto adverso potencialmente mortal que puede estar causado por la exposición a antibióticos —especialmente los de amplio espectro— [5].

Diagnósticos que dan lugar a una selección inadecuada de antibióticos:

- Faringitis: Inflamación de la garganta que suele presentarse como dolor de garganta [6]. La principal causa bacteriana es el estreptococo del grupo A (conocido como "faringitis estreptocócica"), que puede detectarse mediante una prueba diagnóstica [7]. La amoxicilina o la penicilina son los tratamientos de primera línea recomendados para los pacientes con faringitis estreptocócica [8].
- Sinusitis: Las infecciones de los senos paranasales son una de las causas más frecuentes de prescripción de antibióticos en contextos ambulatorios en EE UU [9]. Estas infecciones pueden estar causadas por patógenos bacterianos o virales, y los antibióticos solo se recomiendan cuando se sospecha una

infección bacteriana [10]. La amoxicilina o la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico son los tratamientos de primera línea recomendados para las infecciones bacterianas de los senos paranasales.

Diagnósticos que dan lugar a una prescripción innecesaria de antibióticos:

- Otitis media no supurativa: Afección caracterizada por la presencia de líquido no infectado en el oído medio [11]. No se recomiendan antibióticos para esta afección [12].
- Bronquitis: Infección que provoca la inflamación de las vías respiratorias de los pulmones [13]. Esta infección suele estar causada por un virus, y las guías actuales desaconsejan la prescripción de antibióticos [14].
- Influenza: Enfermedad causada por el virus de la influenza, comúnmente denominada "gripe" [15]. Al tratarse de una infección viral, no se recomienda el uso de antibióticos [16].
- Infección viral de las vías respiratorias altas: A menudo denominada como "resfriado común", este tipo de infección puede causar síntomas como tos, congestión y dolor de garganta [17]. Dado que esta infección está causada por virus, no se recomienda el uso de antibióticos [18].

Los investigadores también evaluaron el impacto económico de la prescripción inadecuada mediante la valoración de los costes de la atención médica por cualquier causa, incurridos por los pacientes en los 30 días siguientes al diagnóstico de una de las seis afecciones mencionadas. Los costes por cualquier causa incluían cualquier gasto de atención médica, independientemente del diagnóstico o procedimiento específico (es decir, podían no estar directamente relacionados con el diagnóstico original). Estos costes incluían tanto los del paciente (a través de copagos, coseguros y deducibles pagados al plan de salud), como los de los planes de salud (a través de reembolsos por las facturas médicas o de farmacia).

Cuadro 1. Aumento de los costes de atención médica y efectos adversos asociados a la selección inadecuada de antibióticos en pacientes adultos con seguro privado

	Costes por paciente	Exceso de costes para el país (2017)	Efectos adversos
Faringitis	US\$67	US\$49,6 millones	Náuseas/vómitos/dolor abdominal, infección por <i>Clostridioides difficile</i> , diarrea (no asociada a la infección por <i>Clostridioides difficile</i>)
Sinusitis	US\$18	US\$19,1 millones	Náuseas/vómitos/dolor abdominal

¿Qué pasa cuando se recetan los antibióticos equivocados a adultos con infecciones bacterianas?

Los investigadores descubrieron que la selección incorrecta de antibióticos para la faringitis y sinusitis aumentaba el riesgo de efectos adversos en adultos. El uso de antibióticos que no son de primera línea, para tratar estas dos infecciones, se asoció a un mayor riesgo de efectos adversos. En concreto, el uso de un antibiótico, diferente a la penicilina o la amoxicilina, para tratar la faringitis, se asoció a un riesgo casi tres veces mayor de incidencia de *Clostridioides difficile* entre los pacientes adultos

incluidos en este estudio. Mejorar la prescripción de antibióticos para estos diagnósticos podría ayudar a minimizar las consecuencias negativas en los pacientes.

Cuando los pacientes de este estudio recibieron antibióticos que no eran de primera línea para tratar estas infecciones, a menudo recibieron antibióticos de amplio espectro, como azitromicina y cefdinir, lo que pudo haber contribuido a una mayor incidencia de efectos adversos. Los antibióticos de amplio espectro atacan a una gran variedad de bacterias y son una herramienta eficaz para

combatir infecciones graves. Sin embargo, un estudio previo demostró que el uso de antibióticos de amplio espectro en pacientes pediátricos con infecciones de las vías respiratorias, puede aumentar el índice de efectos adversos [19]. Un ejemplo de estos efectos es que el uso de azitromicina —un tratamiento que no es de primera línea para ninguna de las infecciones bacterianas incluidas en este estudio, pero que se utiliza frecuentemente de forma inadecuada— se ha asociado con casos de náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea [20]. Además, si se busca minimizar el desarrollo de resistencia a los antibióticos, no se recomienda el uso de antibióticos de amplio espectro para

infecciones bacterianas que pueden tratarse con medicamentos dirigidos a un espectro más estrecho de bacterias.

¿Qué pasa cuando se recetan antibióticos a adultos con infecciones virales de forma innecesaria?

Al evaluar el impacto de la prescripción innecesaria de antibióticos para infecciones virales en pacientes adultos, los resultados fueron más variados. La prescripción innecesaria de antibióticos, para las infecciones virales de las vías respiratorias altas, la bronquitis y la otitis media no supurativa, aumentó el riesgo de ciertos efectos adversos, incluyendo un riesgo casi cuatro veces mayor de sufrir una reacción alérgica general.

Cuadro 2. Aumento de los costes de atención médica y efectos adversos asociados a la selección innecesaria de antibióticos en pacientes adultos con seguro médico privado

	Costos por paciente	Exceso de costes en el país (2017)	Efectos adversos
Influenza	No hay diferencia	N/A	N/A
Infección viral de las vías respiratorias altas	No hay diferencia	N/A	Reacción alérgica general, candidiasis vaginal o vaginitis
Bronquitis	-\$53	-\$28.7 million	Diarrea (no asociada a la infección por <i>Clostridioides difficile</i>), reacción alérgica general
Otitis media no supurativa	No hay diferencia	N/A	reacción alérgica general, candidiasis vaginal o vaginitis

Los investigadores descubrieron que la prescripción innecesaria de antibióticos para la influenza, las infecciones virales de las vías respiratorias altas y la otitis media no supurativa, no se asoció a una cantidad medible en los gastos de atención médica. Los investigadores sostienen que estos resultados se pueden haber visto afectados por el hecho de que la población del estudio se limitara a adultos sanos con seguro médico. Además, la prescripción innecesaria de medicamentos para la bronquitis de hecho se asoció con un ahorro de costes. Los investigadores sugirieron que las personas con bronquitis que adecuadamente no recibieron antibióticos podrían haber sido más propensas a buscar atención adicional, a través de consultas de seguimiento en los servicios de atención ambulatoria y de urgencias, debido a síntomas persistentes de bronquitis, lo cual probablemente aumentó los costes de atención médica. Estos resultados indican que es necesario dar más información a los pacientes —incluyendo el hecho de que los síntomas de la bronquitis pueden durar semanas y que los antibióticos no alteran la duración de la enfermedad—, para minimizar las visitas de seguimiento.

Objetivos y medidas clave para reducir costes y riesgos

Esta investigación es el segundo estudio publicado por investigadores de la Universidad de Washington en San Luis, en el que se cuantifican los costes en atención médica y los efectos adversos asociados a la prescripción inadecuada de antibióticos. En el primer estudio, que se centró en pacientes menores de 18 años con seguro médico privado, también se encontró evidencia de que la prescripción inadecuada conduce a un aumento en el gasto y a complicaciones [21]. Esta investigación demuestra el impacto que la prescripción inadecuada de antibióticos tiene, tanto en pacientes individuales, como en el sistema de salud, pero se necesita un trabajo adicional para mejorar la gestión de los antibióticos en todos los centros de atención ambulatoria en EE UU. Los programas de gestión apropiada de antibióticos tienen como objetivo garantizar que los antibióticos se prescriban solo

para infecciones bacterianas y que, cuando sea necesario, se utilice el antibiótico correcto en la dosis y duración adecuadas. Las partes interesadas en los servicios de salud —incluyendo a los pagadores y a los sistemas de salud— tienen un papel clave que desempeñar en incrementar el esfuerzo por mejorar la gestión de los antibióticos y en mejorar las prácticas de prescripción de antibióticos.

Los pagadores de servicios de salud —como las compañías privadas de seguros médicos, Medicare y Medicaid— pueden apoyar la administración de antibióticos de las siguientes maneras:

- Utilizando sus datos de facturas médicas y farmacéuticas para evaluar las prácticas de prescripción de antibióticos por los proveedores dentro de su red y ofrecer retroalimentación personalizada, con el fin de mejorar la prescripción.
- Educando a pacientes y proveedores sobre la resistencia a los antibióticos y la necesidad de gestionarlos apropiadamente.
- Incentivar la expansión de los programas de gestión adecuada de antibióticos incorporando la gestión adecuada de los antibióticos en los programas para mejorar la calidad de atención. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades publicaron recientemente una guía práctica para los pagadores de servicios de salud en la que se resumen las estrategias para implementar estas actividades de gestión adecuada de antibióticos [22].

Los sistemas de salud pueden mejorar la prescripción de antibióticos para pacientes ambulatorios:

- Proporcionando recursos y apoyo a los centros ambulatorios de sus redes, ya que es más probable que los médicos confíen en la información que procede de su propio sistema de salud [23].
- Aprovechando los recursos de datos compartidos para analizar las prácticas de prescripción y proporcionar información continua a sus centros afiliados.
- Incluir a los centros ambulatorios en los programas de gestión adecuada de antibióticos.

Apéndice: Metodología

Con el fin de evaluar el impacto de la prescripción inadecuada de antibióticos a adultos de entre 18 y 64 años en entornos ambulatorios, los investigadores analizaron los datos de las facturas médicas y farmacéuticas de la base de datos comercial Merative™ MarketScan® para adultos diagnosticados con seis infecciones habituales —faringitis, sinusitis, bronquitis, influenza, infecciones virales de las vías respiratorias altas y otitis media no supurativa—, desde el 1 de abril de 2016 hasta el 30 de septiembre de 2018. Una vez aplicados los criterios de inclusión/exclusión, un total de 3.294.598 adultos, diagnosticados con estas infecciones, se incluyeron en la población del estudio. Al estimar el exceso anual en los costos nacionales de atención médica, los investigadores solo utilizaron los datos de 2017 para tener un año calendario completo. Todos los demás análisis de datos incluyeron datos obtenidos de todo el período de estudio.

Los investigadores identificaron los efectos adversos de los medicamentos en la población de este estudio buscando la incidencia de estos efectos en las facturas médicas de los pacientes, a partir de dos hasta 90 días (dependiendo del tipo de efecto adverso), después de haber sido diagnosticado con una de las seis infecciones mencionadas. Para calcular los costes de atención médica, los investigadores analizaron: 1) los costes de atención médica por cualquier causa (independientemente del diagnóstico o procedimiento) y, 2) los gastos en atención médica asociados a efectos adversos, ambos dentro de los 30 días siguientes a que el paciente recibiera el diagnóstico. Posteriormente, se estimaron las diferencias de costes entre los grupos de tratamiento adecuado e inadecuado, para identificar los excedentes de costes de atención médica debidos a una prescripción inadecuada. Los costes de atención médica por cualquier causa se presentan en esta ficha informativa y representan un "límite superior" de los costes de atención médica asociados a la prescripción inadecuada de antibióticos, ya que este enfoque incluyó todos los costes de atención médica, independientemente de su relación directa con el diagnóstico inicial. Los gastos se ajustaron al dólar estadounidenses de 2018, el año para el que se cuenta con datos más reciente, utilizando el componente de atención médica del índice de precios al consumidor.

Este estudio estuvo sujeto a varias limitaciones. Por ejemplo, para identificar a los pacientes con las infecciones de interés se utilizaron los códigos de diagnósticos que figuraban en las facturas médicas. Los pacientes pueden haber sido clasificados erróneamente con una infección determinada, debido a diferencias en las prácticas de codificación diagnóstica por parte de los proveedores de servicios de salud o a un diagnóstico equivocado. Esto puede haber dado lugar a que los pacientes con

infecciones virales hayan sido clasificados erróneamente como portadores de una infección bacteriana o viceversa. Además, para este estudio, el tratamiento "adecuado" para las dos infecciones bacterianas se limitó a considerar solo a los pacientes que recibieron antibióticos de primera línea. Sin embargo, hay situaciones —como una alergia en el paciente— en las que es apropiado prescribir un agente que no sea de primera línea.

La descripción completa de la metodología del estudio y las limitaciones adicionales pueden consultarse en el artículo: "Comparative Safety and Attributable Health Care Expenditures Following Inappropriate Versus Appropriate Outpatient Antibiotic Prescriptions Among Adults with Upper Respiratory Infections" ("Comparando la seguridad y los costes correspondientes de atención médica tras la prescripción adecuada e inadecuada de antibióticos en pacientes ambulatorios con infecciones respiratorias altas"), de la revista *Clinical Infectious Diseases*.

Referencias

1. A.M. Butler et al, "Comparative Safety and Attributable Healthcare Expenditures Following Inappropriate Versus Appropriate Outpatient Antibiotic Prescriptions Among Adults With Upper Respiratory Infections," *Clinical Infectious Diseases*, <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciac879/6814381>.
2. Centers for Disease Control and Prevention, "Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019" (2019), <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>.
3. A.L. Hersh et al., "Frequency of First-Line Antibiotic Selection Among U.S. Ambulatory Care Visits for Otitis Media, Sinusitis, and Pharyngitis," *JAMA Internal Medicine* 176, no. 12 (2016): 1870-72, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.6625>; D.L. Palms et al., "Comparison of Antibiotic Prescribing in Retail Clinics, Urgent Care Centers, Emergency Departments, and Traditional Ambulatory Care Settings in the United States," *JAMA Internal Medicine* 178, no. 9 (2018): 1267-9, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.1632>.
4. J.R. Nebeker, P. Barach, and M.H. Samore, "Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting," *Annals of Internal Medicine* 140, no. 10 (2004): 795-801, <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00009>.
5. M.J. Nasiri et al., "Clostridioides (Clostridium) Difficile Infection in Hospitalized Patients With Antibiotic-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Anaerobe* 50 (2018): 32-37, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1075996418300234>.
6. MedlinePlus, "Pharyngitis—Sore Throat," National Library of Medicine, last modified July 11, 2019, <https://medlineplus.gov/ency/article/000655.htm>.
7. S.T. Shulman et al., "Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America," *Clinical Infectious Diseases* 55, no. 10 (2012): e86-e102, <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>.
8. Ibid.
9. R.M. Rosenfeld et al., "Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis," *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* 152, no. 2_suppl (2015): S1-S39, <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0194599815572097>.
10. A.W. Chow et al., "Executive Summary: IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults," *Clinical Infectious Diseases* 54, no. 8 (2012): 1041-45, <https://doi.org/10.1093/cid/cir1043>.
11. Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis.

12. F.T. Searight, R. Singh, and D.C. Peterson, "Otitis Media with Effusion," *StatPearls Publishing [Internet]* (2021), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538293/>.
13. Ibid.
14. Mayo Clinic, "Bronchitis," last modified April 11, 2017, <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/bronchitis/symptoms-causes/syc-20355566>.
15. V. Snow et al., "Principles of Appropriate Antibiotic Use for Treatment of Acute Bronchitis in Adults," *Annals of Internal Medicine* 134, no. 6 (2001): 518-20, <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00020>.
16. Mayo Clinic, "Influenza (Flu)," last modified Nov. 1, 2021, <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/flu/symptoms-causes/syc-20351719>.
17. A.E. Fiore et al., "Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza—Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)" (Centers for Disease Control and Prevention, 2011), <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6001a1.htm>.
18. Mayo Clinic, "Common Cold," last modified June 11, 2021, <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/common-cold/symptoms-causes/syc-20351605>.
19. T.B. Micah and P.A. Bomar, "Upper Respiratory Tract Infection," *StatPearls Publishing [Internet]* (2021), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532961/> ; V. Snow, C. Mottur-Pilson, and R. Gonzales, "Principles of Appropriate Antibiotic Use for Treatment of Nonspecific Upper Respiratory Tract Infections in Adults," *Annals of Internal Medicine* 134, no. 6 (2001): 487-9.
20. J.S. Gerber et al., "Association of Broad- Vs. Narrow-Spectrum Antibiotics With Treatment Failure, Adverse Events, and Quality of Life in Children With Acute Respiratory Tract Infections," *JAMA* 318, no. 23 (2017): 2325-36, <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18715>.
21. A. Graziani, "Azithromycin and Clarithromycin," Wolters Kluwer, accessed June 29, 2022, <https://www.uptodate.com/contents/azithromycin-and-clarithromycin>.
22. The Pew Charitable Trusts, "Study Shows That Inappropriate Antibiotic Prescribing for Children Leads to Increased Costs, Complications" (2022), <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/fact-sheets/2022/05/study-shows-that-inappropriate-antibiotic-prescribing-for-children-leads-to-increased-complications>.
23. Centers for Disease Control and Prevention, "Improving Outpatient Antibiotic Prescribing: A Toolkit for Healthcare Payers" (Department of Health and Human Services, 2021), <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/pdfs/AU-Outpatient-Payer-Toolkit-508.pdf>.
24. R.M. Zetts et al., "Primary Care Physicians' Attitudes and Perceptions Towards Antibiotic Resistance and Antibiotic Stewardship: A National Survey," *Open Forum Infectious Diseases* 7, no. 7 (2020), <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa244>.

Bioderecho y la resistencia a los antimicrobianos en Costa Rica

Arturo Chacón-Cordero

Acta Médica Costarricense 2022 / julio-septiembre; 64 (3): 1-7

https://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/1246/1756 (de libre acceso en español)

Resumen

La resistencia a los antimicrobianos representa un peligro para la salud humana ya que pone en riesgo el valor clínico de estos medicamentos para el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas. Este fenómeno es multisectorial y requiere de acciones inmediatas; por ello, la Organización Mundial de la Salud ha instado a los países miembros a adoptar planes de acción al respecto. Sin embargo, es necesario implementar un marco jurídico vinculante para la regulación del uso de antimicrobianos, especialmente en los sectores de mayor consumo. El establecimiento de una legislación que asegure el

uso prudente de estos medicamentos en la industria de producción animal es posible desde el bioderecho. Con este artículo se procura proponer algunas recomendaciones para la regulación de los antimicrobianos en el sector pecuario fundamentadas en el derecho internacional. Se encontró que la efectividad de estos fármacos es un bien común intrínseco en el derecho a la salud humana, cuya protección, junto con declaraciones internacionales, respalda su regulación. En el sector pecuario resulta urgente implementar medidas vinculantes para reducir su uso, especialmente de aquellos categorizados como de importancia crítica para la salud humana.

Cannabis Medicinal

La FDA concluye que los marcos regulatorios existentes para alimentos y suplementos no son apropiados para el cannabidiol, trabajará con el Congreso en una nueva forma de proceder

FDA, 26 de enero de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-concluye-que-los-marcos-regulatorios-existentes-para-alimentos-y-suplementos-no-son>

Teniendo en cuenta el creciente mercado de productos de cannabidiol (CBD), la FDA convocó a un grupo de trabajo interno de alto nivel para explorar posibles rutas regulatorias para los productos de CBD. Hoy anunciamos que después de una cuidadosa revisión, la FDA concluyó que se necesita una nueva ruta regulatoria para el CBD que equilibre el deseo de las personas de acceder a los productos de CBD con la vigilancia normativa necesaria para la gestión de riesgos. La agencia está dispuesta a trabajar con el Congreso en este asunto. Hoy, también denegamos tres peticiones de ciudadanos que solicitaron a la agencia que llevara a cabo la elaboración de normas para permitir la comercialización de productos de CBD como suplementos nutricionales.

El uso de CBD plantea varios problemas de inocuidad, especialmente con el uso a largo plazo. Los estudios han demostrado el potencial de daño al hígado, las interacciones con ciertos medicamentos y el posible daño al sistema reproductivo masculino. La exposición al CBD también es preocupante cuando se trata de ciertas poblaciones vulnerables, como los niños y las embarazadas.

Una nueva ruta regulatoria beneficiaría a los consumidores al brindar salvaguardas y vigilancia para administrar y minimizar los riesgos relacionados con los productos de CBD. Algunas herramientas de gestión de riesgos podrían incluir etiquetas claras, prevención de contaminantes, límites de contenido de CBD y medidas, como la edad mínima de compra, para mitigar el riesgo de ingestión por parte de los niños. Además, una nueva ruta podría proporcionar acceso y vigilancia para ciertos productos que contienen CBD para animales.

Las autoridades de alimentos y suplementos nutricionales existentes de la FDA solo brindan herramientas limitadas para controlar muchos de los riesgos asociados con los productos de CBD. Según la ley, cualquier sustancia, incluido el CBD, tiene que cumplir con normas de inocuidad específicas para ser comercializada legalmente como suplemento nutricional o aditivo para alimentos.

El grupo de trabajo, que presido, ha examinado de cerca los estudios relacionados con el medicamento a base de CBD Epidiolex, ha publicado bibliografía científica [1], información presentada a un expediente público [2], así como estudios realizados y encargados por la agencia. Dada la evidencia disponible, no está claro cómo los productos de CBD podrían cumplir con las normas de inocuidad para suplementos nutricionales o aditivos para alimentos. Por ejemplo, no hemos encontrado evidencia adecuada para determinar cuánto CBD se puede consumir y durante cuánto tiempo antes de causar daño. Por lo tanto, no tenemos la intención de fomentar la elaboración de normas que permitan el uso de CBD en suplementos nutricionales o alimentos convencionales.

El CBD también presenta riesgos para los animales, y las personas podrían estar expuestas sin saberlo al CBD a través de la carne, la leche y los huevos de animales alimentados con CBD. Debido a que no resulta evidente cómo los productos de CBD podrían cumplir con la norma de inocuidad para las sustancias en los alimentos para animales, tampoco tenemos la intención de fomentar la elaboración de normas que permitan el uso de CBD en dichos alimentos. Una nueva ruta regulatoria podría proporcionar acceso y vigilancia para ciertos productos que contienen CBD para animales.

La FDA continuará tomando medidas contra el CBD y otros productos derivados del cannabis para proteger a la población, en coordinación con los colaboradores estatales en materia de reglamentación, cuando corresponda. Seguiremos siendo diligentes en el monitoreo del mercado, identificando los productos que presentan riesgos y actuando en el marco de nuestra autoridad. La FDA espera trabajar con el Congreso para desarrollar una estrategia interinstitucional para la regularización de estos productos para proteger la salud y la seguridad del público.

Referencias

1. <https://www.fda.gov/media/152317/download>
2. <https://www.regulations.gov/docket/FDA-2019-N-1482>

Guía de la FDA para investigar con cannabis

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)

Tags: guía para investigar con cannabis, THC, delta-9 tetrahidrocannabinol, sustancias controladas, NIDA, abuso de drogas, Consejo Internacional de Armonización

Según ha publicado Regulatory News [1], la FDA ha publicado una guía dirigida a la industria y a los investigadores para realizar ensayos clínicos de medicamentos que contienen cannabis o compuestos derivados del cannabis sin incumplir la ley federal.

Esa nota dice que, según La ley Agrícola de 2018, el cáñamo con baja concentración de cannabis (una concentración de delta-9 tetrahidrocannabinol (THC) no superior al 0,3% en peso seco) ya no se considera marihuana y deja de ser una sustancia ilegal según la Ley de Sustancias Controladas (CSA). También significa que estos productos ya no son competencia de la Agencia Antidroga, que regula las sustancias controladas.

La FDA había publicado un borrador de guía en julio de 2020, y "Los cambios del borrador a la guía final incluyen la aclaración de las fuentes de cannabis para la investigación clínica (incluidas las fuentes de la Lista I), la adición de recursos que explican las expectativas para las solicitudes de nuevos fármacos en investigación (IND) en las diversas etapas de desarrollo de fármacos, y orientaciones sobre las consideraciones de calidad para IND", dijo la FDA al anunciar la guía final.

En la guía, la agencia enumera recursos en su sitio web y hace referencia a guías anteriores con las que los patrocinadores de medicamentos deben familiarizarse cuando desarrollen un medicamento que incluya cannabis.

La guía final señala que el Programa de Suministro de Medicamentos (DSP) del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA) a través de la Universidad de Mississippi ya no es la única fuente legal a nivel federal para el cannabis con un nivel de THC delta-9 superior al 0,3%, pues la DEA (*Drug Enforcement Administration*) ha autorizado otras fuentes de materiales de cannabis de la Lista I y las ha publicado en su página web. "Los patrocinadores pueden encontrar las regulaciones de la DEA para la importación de sustancias controladas en 21 CFR 1312". Los patrocinadores e investigadores deben dirigir sus preguntas sobre la producción y abastecimiento de cannabis a la DEA, y deben confirmar con la agencia todos los requisitos aplicables a su protocolo de investigación.

Una consideración clave para la FDA es la calidad y consistencia de la fuente de cannabis que los patrocinadores utilizan para desarrollar un medicamento en investigación. La agencia quiere que los patrocinadores proporcionen una caracterización adecuada del cannabis y de los compuestos derivados del cannabis, y que realicen una gama completa de pruebas de calidad (incluyendo las que enumera la Farmacopea de EE UU).

La FDA advierte que el cáñamo con una concentración de THC superior al 0,3% utilizado para investigación médica debe cumplir los requisitos de la CSA y la DEA.

La guía también menciona las guías pertinentes del Consejo Internacional de Armonización (ICH) y de la FDA y otras consideraciones para los dispositivos que se utilizan en combinación con un medicamento derivado del cannabis.

Referencia

1. Al-Faruque F. FDA finalizes guidance on cannabis clinical research Resumir. *Regulatory News*, 23 January 2023

Guidance <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cannabis-and-cannabis-derived-compounds-quality-considerations-clinical-research-guidance-industry>

Uso medicinal del cannabis: ¿por qué la Aemps cumple con los plazos, pero Sanidad no valida su informe?

Carmen Torrente

Diario Médico, 30 de marzo de 2023

<https://www.diariomedico.com/farmacia/politica/uso-medicinal-del-cannabis-por-que-la-aemps-cumple-con-los-plazos-pero-sanidad-no-valida-su-informe.html>

"¿Cuándo va a cumplir el Gobierno el mandato del Congreso de aprobar el uso médico del cannabis?". La pregunta de Josune Gorospe, diputada del Grupo Parlamentario Vasco (EAJ-PNV) en el Congreso de los Diputados, dirigida al nuevo ministro de Sanidad, José Manuel Miñones, en la sesión de control al Gobierno, donde se estrenó, no podía ser más clara y directa. Este, papel en mano, respondió ayer miércoles en dos intervenciones: la primera, de 1 minuto y 12 segundos, que causó perplejidad a la diputada al referirse a que "no se puede recomendar su uso porque debemos ir de la mano de la evidencia científica"; y la segunda, tras no convencer con su primera, de 1 minuto y 44 segundos, donde echó balones fuera y dijo que "la Aemps trabaja en ese informe, que nos permite establecer cuál es el encaje normativo más adecuado, con dos objetivos: la seguridad y la eficacia".

El informe al que se refirió el ministro debía estar en enero (la Subcomisión de Sanidad del Congreso de los Diputados le dio en junio un plazo de seis meses a la Agencia), pero la Aemps ha aclarado a este medio que en enero ya estaba redactado un borrador, con datos de evidencia científica. Es decir, la Aemps ha cumplido los plazos. ¿Dónde está entonces el problema? "El borrador está en revisión por otras áreas del Ministerio", añade la Agencia, sin aportar más detalles.

El Ministerio de Sanidad, por su parte, en respuesta a este periódico, se limita a señalar que "como dijo el ministro en su comparecencia, se está trabajando para, de acuerdo al mandato de la Subcomisión, establecer el marco normativo más adecuado para asegurar la seguridad y la fiabilidad".

En su segunda intervención el ministro explicó que "ya existen algunos medicamentos que contienen preparados de cannabis, debidamente autorizados y accesibles para los pacientes, como los utilizados en el alivio de la espasticidad en esclerosis múltiple o para numerosos tipos de epilepsia". Se refería a Sativex (asociación de THC y CBD) y Epidyolex (CBD), de dispensación hospitalaria, indicados para algunas enfermedades como la espasticidad moderada o grave por esclerosis múltiple y para las convulsiones asociadas al síndrome de Lennox Gastaut, Dravet o al complejo esclerosis tuberculosa.

Y añadió: "En este sentido, y por desgracia para muchas otras enfermedades, la información es insuficiente. No podemos recomendar su uso y, por tanto, debemos ir de la mano de la evidencia científica. Con esta podremos asegurar el balance de beneficio-riesgo".

Evidencia científica y normativa de otros países

Miñones añadió que "la Agencia sigue trabajando y se está basando en el análisis de la información de la documentación

científica existente en la literatura científica, pero también de la normativa existente en otros países para poder establecer la modalidad que mejor se adapte a las necesidades de los pacientes y también al sistema regulatorio español".

Allué también a cómo está regulado el cannabis a escala internacional: "El marco normativo establece que la fabricación, la exportación, la importación, así como la distribución, el comercio, el uso y, precisamente, la posesión de estupefacientes de esta Lista 1 debe limitarse a ese fin médico, y sobre todo también científico, que todos buscamos. Hablamos de un tratado internacional, la Convención de 1961, que forma parte de nuestro ordenamiento jurídico interno y, además, de obligado cumplimiento".

Decepción, no solo de la diputada

Tras la intervención del ministro, la diputada del Grupo Vasco en el Congreso se mostró "decepcionada" por la "regresiva" posición del nuevo ministro de Sanidad con respecto al uso médico del cannabis; por ello solicitó su comparecencia en Comisión para que dé explicaciones al respecto.

"Me deja usted helada. Su respuesta es una regresión a una posición que está avanzada con el trabajo que se hizo en la Subcomisión", aseguró y le echó en cara que "en el Plan Normativo de 2023 no hay nada sobre el uso médico-terapéutico del cannabis, cuando hay mandato de esta Cámara. No es una Proposición No de Ley (PNL), sino una Subcomisión. Deje de marear la perdiz y dé a los y las pacientes del Estado la misma oportunidad que tienen otros pacientes en otros lugares", sentenció.

En la misma línea, Josep Allué Creus, vocal de Plantas Medicinales y Homeopatía en el COF de Barcelona (COFB) y experto en el uso medicinal del cannabis, ha explicado a este periódico que "no habrá evidencia científica hasta que nos dejen emplearlo como medicamento, y eso depende de usted, señor ministro". Y añade que la respuesta de Miñones es la "estándar de toda la vida".

Allué Creus aclara que le han llegado noticias sobre el contenido del borrador, y no le convence: "Solo habrá un tipo de producto derivado del cannabis medicinal que podamos utilizar. La farmacopea europea establece dos monografías: el extracto de flores de cannabis y las flores como tal, que se emplea mucho en las farmacias de Europa. Pero parece que no aceptan el uso de las flores, y esto nos fastidiará, pero si nos dejan emplear el extracto, adelante".

Allué Creus añade que también tiene constancia de que la Aemps ya presentó la documentación "y el Ministerio lo metió en un cajón. Sigo sin entender quién gana dinero retrasando esto. Está claro que la Organización Médica Colegial (OMC) no quiere saber nada del cannabis, aunque hay muchos médicos que sí estarían dispuestos a colaborar en el uso del cannabis como medicamento. Esto no tiene nada que ver con la marihuana. Y parece ser que esto tampoco le gusta a alguien del Ministerio".

Allué Creus indica que "hay mucha presión social para el uso del cannabis medicinal, no solo en España, sino en todo el mundo. Siempre digo que estoy hablando de una planta medicinal de uso tradicional, con 8.000 años de historia". Dicho esto, añade que es

una planta que puede ser mal utilizada, "y la morfina también. ¿Qué hacemos? ¿Le quitamos la morfina a todos los pacientes terminales?".

En la misma lista que la morfina

En 2020 la Comisión de Estupefacientes de la ONU eliminó el cannabis de la Lista IV de la Convención Única de Estupefacientes de 1961, donde figuraba junto a opioides adictivos y letales como la heroína, pero se mantiene en la Lista I, dentro de las "sustancias que son muy adictivas o de probable uso indebido, y precursores que se pueden convertir en estupefacientes que son igualmente adictivos y también de probable uso indebido".

Sin embargo, en esta Lista I figura también la morfina, que se emplea para usos médicos. Según Allué Creus, con este cambio "ya se puede utilizar como medicamento, sin más restricciones que su característica de estupefaciente, que también habría que verlo. Ahora podemos utilizar esta planta como un medicamento de plantas, como tantos otros que tenemos en el mercado".

Un año de la petición de Aguilar en el Congreso

Hace justo un año, en marzo de 2022, Jesús Aguilar, presidente del Consejo General de COF, reclamó a la Comisión de Sanidad del Congreso de los Diputados poder dispensar en las farmacias comunitarias "bajo un estricto control farmacéutico" los medicamentos autorizados a base de cannabinoides. Se refería a dos fármacos que ya han sido autorizados y que actualmente son de dispensación hospitalaria, Sativex (asociación de THC y CBD) y Epidyolex (CBD).

Al mismo tiempo, Aguilar propuso "la dispensación de los productos a base de cannabis que la Aemps pudiera autorizar en las situaciones clínicas que se definieran, tanto en el formato de productos terminados como de preparados de fórmulas magistrales". Para ello proponía realizar un proyecto piloto a gran escala, como el desarrollado en Francia, con más de 3.000 pacientes durante 2 años, con participación de los farmacéuticos, los médicos y los enfermeros y bajo la supervisión de la Aemps para evaluar la utilización de derivados del cannabis para uso medicinal.

Allué Creus es uno de los principales valedores del proyecto piloto de fórmulas magistrales en farmacias en España, con prescripción médica, que en junio salió adelante en la Subcomisión de Sanidad del Congreso de los Diputados, tras la petición en marzo del Consejo General de COF. "Ya antes en Barcelona lo presentamos en la Generalitat de Cataluña y, cuando fuimos a presentarlo a la Aemps, apareció el coronavirus".

Ya en septiembre explicó a este periódico que una vez esté decidido el marco de esos posibles estudios con fórmulas magistrales a base de cannabis en farmacias, hay mucho trabajo aún por hacer: "Habrá que decidir qué tipo de medicamento a base de cannabis (la flor, los aceites...) puede usarse para los estudios y cuáles de las indicaciones de la Subcomisión le parecen más adecuadas para hacer los estudios piloto propuestos. Por tanto, hay que saber cómo podremos plantear estos estudios de farmacias en España". Dicho esto, y dando por sentado que el marco estuviera ya decidido en enero de 2023, preveía que hasta mayo/junio de 2023 no podría estar todo preparado.

Aval del Congreso, en junio de 2022

En junio de 2022 la Subcomisión de Sanidad del Congreso de los Diputados aprobó con una mayoría suficiente el informe sobre el uso del cannabis medicinal, presentado por el Partido Socialista. Contó con el apoyo de su socio en el Gobierno Unidas-Podemos, Ciudadanos y PDeCat; en contra votaron el Partido Popular y Vox, mientras ERC y Bildu se abstuvieron.

Pocos días después, la Comisión de Sanidad del Congreso de los Diputados debatió y votó el informe sobre el uso del cannabis medicinal y los votos particulares, y ha rechazó elevarlo al Pleno, por 18 votos en contra, 15 a favor y 2 abstenciones. Esto implicó que las recomendaciones debían enviarse, directamente, a la

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps) para que construya las guías necesarias que lleven a la dispensación de estos derivados del cannabis y, para ello, le daban un plazo de seis meses.

El Observatorio Español del Cannabis Medicinal definió esta aprobación como realizada "por la puerta de atrás"; es decir, no gustó a los pacientes, porque "parece que se hace medio a escondidas, en una comisión. Todas las leyes importantes pasan por el Pleno". En todo caso, señalaron su confianza en que "el cannabis medicinal empiece a distribuirse a los pacientes antes de finales de año" -ya imposible- y se quedaron con lo positivo de este dictamen.

El cannabis podría interferir en el embarazo - Un estudio retrospectivo halla vínculos entre la exposición al cannabis y mayores tasas de mortinatalidad y trastornos hipertensivos (*Cannabis may interfere with pregnancy*)

— *Retrospective study finds exposure linked with higher rates of stillbirth, hypertensive disorders*

Ed Susman, Contributing Writer,

MedPage Today, February 10, 2023

<https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/smf/103063>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: marihuana, medicamentos en el embarazo, teratogenia, fármacos en el embarazo, teratogénico, marijuana

Según información retrospectivos de un estudio multicéntrico, los eventos adversos por consumo de cannabis durante el embarazo parecen ser más frecuentes cuando el futuro bebe estuvo expuesto al cannabis durante las primeras fases del embarazo.

Entre más de 9.000 embarazos, el criterio de valoración primario, que era una variable compuesta que incluía recién nacido pequeño para la edad gestacional, parto prematuro indicado médicamente, mortinato o trastornos hipertensivos del embarazo se produjo en el 27,4% del grupo expuesto al cannabis, en comparación con el 18,1% del grupo no expuesto ($P<0,001$), informó Torri Metz, MD, MS, de la Universidad de Utah en Salt Lake City, en la reunión de la *Society for Maternal-Fetal Medicine en el Annual Pregnancy* [1].

Se trata de un estudio complementario a un estudio prospectivo de cohortes de mujeres nulíparas reclutadas en ocho centros estadounidenses entre 2010 y 2013, que utilizó muestras de orina congeladas recogidas entre las semanas 6 y 14 de gestación para analizar la exposición al cannabis.

"Queríamos estudiar específicamente el consumo de cannabis al principio del embarazo porque es cuando se está formando la placenta, y mucha de la información que tenemos actualmente indica que el consumo de cannabis afecta a la placenta", dijo Metz. "Al permitir el uso recreativo de la marihuana en cada vez más estados necesitamos mejores datos, porque los pacientes están interesados en entender el riesgo del consumo de cannabis durante el embarazo para tomar una decisión informada".

Metz explicó que el sistema endocannabinoide natural regula el desarrollo de la placenta, lo que hace temer que la adicción al cannabis pueda comprometer ese sistema tan regulado.

Entre los componentes individuales del criterio de valoración primario, la mayoría fueron significativamente peores entre el grupo expuesto al cannabis:

- Recién nacido pequeño para la edad gestacional: 9,5% frente a 4,1% ($P<0,001$)
- Trastornos hipertensivos del embarazo: 15,9% frente a 13% ($P=0,049$)
- Mortinatos: 1,5% frente a 0,5% ($P=0,003$)
- Parto prematuro por indicación médica: 5,2% frente a 3,9% ($P=0,141$)

Según la Conferencia Nacional de Legislaturas Estatales (National Conference on State Legislatures), 37 estados han legalizado la marihuana con fines médicos y 21 estados la han legalizado para uso recreativo.

Basándose en las conclusiones del estudio, "los médicos deberían aconsejar a sus pacientes que dejen de consumir marihuana durante el embarazo", dijo a MedPage Today la doctora Cornelia Graves, directora médica de Medicina Materno Fetal de Tennessee y codirectora del Centro de Colaboración Cardíaca Perinatal de la Universidad de Tennessee en Nashville. "También se debe aconsejar a las pacientes que el uso precoz puede aumentar el riesgo de complicaciones en el embarazo".

"Hay que tener en cuenta que la consejería sobre el consumo de marihuana durante el embarazo es la misma que utilizamos para el consumo de tabaco en el embarazo: se recomienda dejar de fumar para evitar malos resultados en el embarazo", añadió Graves, que no participó en el estudio.

Metz señaló que la mayoría de las mujeres del estudio habían fumado marihuana u otros productos derivados del cannabis, ya que los comestibles de cannabis no habían penetrado mucho el

mercado durante el periodo de tiempo en que se recogieron las muestras de orina congelada.

Ella y sus colegas accedieron a los datos recogidos en el *Nulliparous Pregnancy Outcomes Study: Monitoring Mothers-to-Be* (nuMoM2). La exposición al cannabis se determinó mediante un inmunoanálisis de orina para identificar 11-nor-9-carboxi-delta-9-tetrahidrocannabinol (THC-COOH), y los resultados positivos se confirmaron con cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas.

De las 10.038 participantes en el ensayo, los investigadores incluyeron datos de 8.717 mujeres no expuestas al cannabis y de 540 mujeres cuya orina indicaba exposición durante su primera consulta clínica.

Las mujeres expuestas al cannabis tendían a ser más jóvenes: sólo el 8% tenía más de 30 años en el momento del parto, en comparación con el 37% de las mujeres que no mostraban signos de exposición al cannabis; las expuestas también tenían más probabilidades de ser negras no hispanas, solteras y nunca casadas, y de tener cobertura de seguro público.

Referencia

1. https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/smfm?_ga=2.154473848.1774366867.1682634661-165740170.1682634660
2. State Medical Cannabis Laws <https://www.ncsl.org/health/state-medical-cannabis-laws>

Prescripción

Para ofrecer una mejor atención al paciente: medicamentos a evitar en 2023

Rev Prescrire 2023; 32 (245): 50 (1) - 50 (11)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: eventos adversos, balance riesgo-beneficio desfavorable, medicamentos a evitar

- Para facilitar la elección de un tratamiento de gran calidad y prevenir que los pacientes sufran un daño desproporcionado, *Prescrire* ha publicado su actualización anual de la lista de medicamentos a evitar.
- *Prescrire* evalúa el balance riesgo-beneficio de un medicamento para tratar un problema clínico a través de un procedimiento riguroso que se basa en una revisión bibliográfica sistemática reproducible y datos sobre criterios de valoración que son relevantes para los pacientes; se prioriza la evidencia de alta calidad, se compara con el tratamiento de referencia (si lo hay) y se evalúan los efectos adversos del medicamento, incluyendo cualquier incertidumbre y cualquier factor que desconocemos.
- Nuestra revisión de medicamentos a evitar de 2023 incluye a todos los medicamentos analizados por *Prescrire* entre 2010 y 2022 que están autorizados en la UE o en Francia. Consiste en 107 medicamentos que son más perjudiciales que beneficiosos para todas las indicaciones para las que fueron aprobados.
- En la mayoría de los casos, cuando parece que un medicamento es el mejor tratamiento disponible, existen otros con un balance riesgo-beneficio más favorable. Y, en algunos casos, la opción más prudente es evitar el uso de un medicamento.
- Cuando ya se han agotado todas las opciones para tratar a un paciente gravemente enfermo, no existe justificación para exponerlos a medicamentos con efectos adversos graves sin eficacia probada. En ocasiones, es aceptable probar estos medicamentos en ensayos clínicos, siempre que los pacientes entiendan bien que hay incertidumbre sobre su balance riesgo-beneficio y se conocen los objetivos del ensayo clínico; esta información se debe comunicar de forma que el paciente lo entienda. Se debe ofrecer un tratamiento sintomático y de apoyo a los que decidan no participar en un ensayo clínico, para

ayudarlos a sobreponerse a la falta de tratamientos eficaces que pudieran mejorar su pronóstico o su calidad de vida.

Esta es la undécima revisión anual consecutiva de medicamentos a evitar de *Prescrire* [1,2]. En ella, se identifican medicamentos que son más perjudiciales que beneficiosos y se proveen las referencias pertinentes. El objetivo es facilitar la elección de tratamientos seguros y eficaces, y evitar dañar a los pacientes o exponerlos a riesgos desproporcionados. Los medicamentos de esta lista (en algunos casos, solo una de sus formas farmacéuticas o una dosis específica) no se deberían usar para ninguna de las indicaciones para las que fueron autorizados en la UE o en Francia.

Una metodología confiable, rigurosa e independiente

¿Cuáles son las fuentes de información y la metodología que usamos para evaluar el balance riesgo-beneficio de un medicamento?

Nuestra revisión de medicamentos a evitar de 2023 se basa en los medicamentos y las indicaciones que se analizaron en nuestra edición en francés entre 2010 y 2022. Algunos los analizamos por primera vez, mientras que otros fueron reevaluados tras conocer nuevos datos sobre su eficacia o sus efectos adversos.

Uno de los objetivos principales de nuestras publicaciones es proveer a los profesionales de la salud (y, por tanto, a sus pacientes) la información clara, independiente y actualizada que necesitan, libre de conflictos de interés y de la presión comercial o corporativa.

La estructura de *Prescrire* garantiza la calidad de la información que ofrecemos a nuestros suscriptores. El equipo editorial cuenta con profesionales de la salud que trabajan en diferentes sectores, sin conflictos de interés. También convocamos a una gran red de revisores externos (especialistas en áreas relevantes y en metodología, y médicos que son representativos de nuestros lectores), y, en cada paso del proceso editorial, los artículos pasan por varios controles de calidad y verificaciones cruzadas.

Nuestro proceso editorial es colectivo, tal como se representa al firmar los artículos con “©Prescrire”. También ponemos empeño en mantener nuestra independencia. Nos financiamos únicamente con nuestros suscriptores: no incluimos publicidad, no recibimos subvenciones o subsidios de ningún tipo ni tenemos accionistas. Ninguna empresa, organización profesional, empresa de seguros médicos, agencia gubernamental o autoridad de salud ejerce influencia económica o de cualquier otro tipo sobre el contenido de nuestras publicaciones.

Comparación con los tratamientos de referencia. El balance riesgo-beneficio y la elección del tratamiento se deben reevaluar a medida que emergen nuevos datos sobre la eficacia y los efectos adversos, o cuando surgen nuevos tratamientos.

Algunos medicamentos son útiles para tratar algunos problemas clínicos porque ofrecen ventajas sobre los tratamientos disponibles, mientras que otros son más peligrosos que beneficiosos y no se deberían usar en ninguna situación [3].

Prescrire evalúa los medicamentos y las indicaciones basándose en una revisión bibliográfica sistemática y reproducible, y en el análisis colectivo de los datos obtenidos por el equipo editorial usando el siguiente procedimiento establecido:

- Se da prioridad a los datos sobre eficacia, para dar mayor importancia a los estudios que aporten evidencia sólida, es decir, a los ensayos clínicos de doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo.
- El medicamento se compara con el tratamiento de referencia (que puede no ser un medicamento), si existe alguno, después de haber determinado con cuidado cuál es el mejor tratamiento para usar como comparador.
- Se analizan los resultados que se basan en los criterios de valoración clínicos más relevantes para los pacientes y no los criterios indirectos de valoración, como los marcadores de laboratorio, que no tienen una correlación demostrada con el mejoramiento de la calidad de vida del paciente [4,5].

Análisis cuidadoso de los efectos adversos. Los efectos adversos de un medicamento pueden ser más difíciles de analizar porque no se documentan con tanto detalle como su eficacia. Esta discrepancia se debe tomar en cuenta cuando se determina el balance riesgo-beneficio de un medicamento.

El perfil de efectos adversos de cada medicamento se evalúa analizando las señales de seguridad que han emergido durante los ensayos clínicos y los estudios de farmacotoxicología con animales, y considerando su afiliación farmacológica.

Cuando se aprueba un nuevo medicamento, aún existe incertidumbre: durante los ensayos clínicos, se pueden haber pasado por alto algunos efectos adversos raros pero graves, que pueden emerger después de que un número mayor de pacientes los use habitualmente durante varios años [3].

Datos empíricos y experiencia personal: un mayor riesgo de sesgo. La evaluación empírica del balance riesgo-beneficio de un medicamento, que se basa en la experiencia personal, puede servir como guía para investigar más, pero está sujeta a un mayor

sesgo que reduce enormemente la calidad de la evidencia que aportan sus descubrimientos [3,4]. Por ejemplo, puede ser difícil atribuir un resultado específico a un medicamento, ya que se deben tomar en cuenta otros factores, incluyendo la evolución natural de la enfermedad, el efecto placebo, el efecto de otro tratamiento que el paciente tal vez no haya mencionado, o un cambio en la dieta o el estilo de vida. De igual manera, un médico que ve una mejora en algunos pacientes no puede saber cuántos de los que recibieron el mismo tratamiento empeoraron [3].

Las evaluaciones no comparativas que se obtienen simplemente observando a un número reducido de pacientes pueden generar un sesgo subjetivo. La mejor manera de minimizarlo es priorizar los datos experimentales obtenidos a partir de los pacientes que hayan aceptado participar en ensayos clínicos, en especial si son de doble ciego, aleatorizados y usan el tratamiento habitual como comparador [3,4].

Enfermedades graves para las que no existe un tratamiento eficaz: se debería informar a los pacientes sobre las consecuencias de las intervenciones. Al enfrentarse a una enfermedad grave para la que no existe un tratamiento eficaz, algunos pacientes optan por no seguir ningún tratamiento, mientras que otros están dispuestos a probar cualquier medicamento que ofrezca una mínima posibilidad de alivio, aunque sea momentáneo, a pesar del riesgo de padecer efectos adversos graves.

Cuando el pronóstico a corto plazo es malo, algunos profesionales de la salud se sienten justificados para proponer a los pacientes un tratamiento que es como una “última oportunidad” sin informarlos o informándolos parcialmente, sea de manera intencional o no, pero sin tomar en cuenta el nivel de comprensión del paciente.

Pero los pacientes que se encuentran en esta situación no deben ser tratados como conejillos de indias. Los “ensayos” de medicamentos no pertenecen al ámbito del cuidado de la salud, sino al de las investigaciones clínicas formales ejecutadas de la manera apropiada. Por supuesto, es útil inscribir a los pacientes en ensayos clínicos siempre que estén conscientes de los riesgos conocidos o los previsible, y de que los posibles beneficios son inciertos. Y se deben publicar los resultados de estos ensayos clínicos en detalle (ya sean positivos, negativos o no concluyentes) para avanzar el conocimiento médico.

Sin embargo, siempre se les debe explicar que se pueden negar a participar en un ensayo clínico o a recibir un tratamiento de “última oportunidad” con un balance riesgo-beneficio incierto. Se les debe garantizar que estas opciones son genuinas y que, si deciden no aceptarlas, seguirán recibiendo el mejor tratamiento disponible. Aunque el tratamiento de apoyo y el tratamiento sintomático no pueden curar o detener el progreso de una enfermedad subyacente, son útiles para el cuidado del paciente.

Si bien existe una gran incertidumbre sobre el balance riesgo-beneficio de los medicamentos que se están evaluando en los ensayos clínicos, los que se usan habitualmente deben tener un balance riesgo-beneficio razonable. Por el interés de todos, solo se deberían otorgar permisos de comercialización a los medicamentos que tienen una eficacia probada con respecto al

tratamiento de referencia y un perfil de efectos adversos aceptable para tratar el problema clínico en cuestión porque, en general, una vez que se ha otorgado el permiso de comercialización, se recolecta poca o nada de información sobre su eficacia [3].

107 medicamentos autorizados que son más peligrosos que beneficiosos

A finales de 2022, 107 de los medicamentos analizados por *Prescrire* entre 2010 y 2022 —que están autorizados en Francia o la UE— son más peligrosos que beneficiosos para todas sus indicaciones autorizadas (a).

Figuran en la lista según el área terapéutica en la que se usan y en orden alfabético según su denominación común internacional (DCI).

Estos 107 medicamentos incluyen:

- principios activos con efectos adversos que, debido al problema clínico que tratan son desproporcionados con relación a los beneficios que ofrecen;
- medicamentos antiguos que han sido reemplazados por algunos más nuevos con un balance riesgo-beneficio más favorable;
- medicamentos recientes que tienen un balance riesgo-beneficio menos favorable que otras opciones existentes;
- medicamentos que no tienen una eficacia probada más allá del efecto placebo, pero que conllevan un riesgo de efectos adversos particularmente graves.

Las razones principales por las que se considera que estos medicamentos tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable se explican caso por caso. Cuando existen mejores opciones, se mencionan brevemente; también los problemas clínicos (graves o no) para los que no existe un tratamiento adecuado.

Cardiología

• No se ha demostrado que el *aliskiren*, un antihipertensivo inhibidor de la renina prevenga los episodios cardiovasculares. Además, un ensayo clínico con pacientes diabéticos demostró que el *aliskiren* se asoció a un aumento de episodios cardiovasculares e insuficiencia renal. Es mejor elegir alguno de los muchos medicamentos antihipertensivos reconocidos, como un diurético tiazídico o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

• El *bezafibrato*, el *ciprofibrato* y el *fenofibrato* son medicamentos que se usan para reducir el colesterol y que no tienen ninguna eficacia probada para prevenir los episodios cardiovasculares. Pero sí tienen muchos efectos adversos, incluyendo trastornos cutáneos, hematológicos y renales. Cuando se justifique el uso de un fibrato, el *gemfibrozilo* es el único que tiene cierta eficacia probada para prevenir las complicaciones cardiovasculares de la hipercolesterolemia, siempre que se monitoreen cuidadosamente la función renal y los niveles de creatinfosfoquinasa sérica.

• La *dronedarona*, un antiarrítmico relacionado químicamente con la *amiodarona*, es menos efectivo que la *amiodarona* para prevenir la recurrencia de la fibrilación auricular. Pero tiene al menos la misma cantidad de efectos adversos, sobre todo de trastornos hepáticos, pulmonares y cardíacos. La *amiodarona* es una mejor opción.

• La *ivabradina*, un inhibidor de la corriente If, puede causar alteraciones visuales, trastornos cardiovasculares (incluyendo infarto de miocardio), bradicardia posiblemente grave y otras arritmias cardíacas. No ofrece ninguna ventaja sobre otras opciones disponibles para tratar la angina de pecho o la insuficiencia cardíaca. Los tratamientos establecidos que han demostrado ser eficaces para la angina de pecho incluyen a los betabloqueantes o, como alternativa, a los bloqueantes de los canales de calcio como el *amlodipino* y el *verapamilo*. También hay otros tratamientos mejores para la insuficiencia cardíaca: una es abstenerse de agregar otro medicamento a un tratamiento optimizado, y otra es usar un betabloqueante que tenga un efecto probado sobre la mortalidad.

• El *nicorandil*, un vasodilatador que tiene eficacia puramente sintomática para prevenir la angina de esfuerzo, puede causar úlceras mucocutáneas graves. Un nitrato es una mejor opción para prevenir la crisis anginosa.

• El *olmesartán*, un bloqueador del receptor de angiotensina II (BRA o sartán) que se comercializa solo o en combinación con *hidroclorotiazida* o *amlodipino*, no es más eficaz que otros BRA para tratar las complicaciones de la hipertensión. Sin embargo, puede causar una enteropatía similar al esprúe que culmine en una diarrea crónica (posiblemente grave), pérdida de peso, hepatitis autoinmune y posiblemente también un aumento de la mortalidad cardiovascular. De todos los BRA disponibles, es mejor elegir *losartán* o *valsartán*, que no parecen tener estos efectos adversos.

• La *ranolazina*, un antianginoso con un mecanismo poco comprendido, provoca efectos adversos que son desproporcionados en relación con su ínfima eficacia para reducir la frecuencia de las crisis anginosas: incluyen trastornos gastrointestinales y neuropsiquiátricos, palpitaciones, bradicardia, hipotensión, prolongación del intervalo QT y edema periférico.

• La *trimetazidina*, un medicamento con propiedades inciertas, se usa para tratar la angina de pecho a pesar de que tiene un efecto modesto sobre los síntomas (que se demostró principalmente en las pruebas de provocación) y puede provocar parkinsonismo, alucinaciones y trombocitopenia. Es mejor elegir tratamientos para la angina de pecho que tengan un balance riesgo-beneficio mejor establecido, como algunos betabloqueantes o, como alternativa, bloqueadores del canal de calcio como el *amlodipino* y el *verapamilo*.

• No se ha demostrado que el *vernakalant*, un antiarrítmico inyectable que se usa para la fibrilación auricular reduzca la mortalidad o la incidencia de los episodios tromboembólicos o cardiovasculares. Sus efectos adversos incluyen arritmias. La *amiodarona* es una opción más prudente para la cardioversión farmacológica.

Dermatología – Alergología

- La *finasterida* de **1 mg**, un inhibidor de la 5-alfa reductasa, tiene una eficacia modesta para tratar la alopecia androgénica: aumenta levemente la densidad del cabello en la coronilla de la cabeza (en aproximadamente un 10%), pero solo mientras se consume el tratamiento. Los efectos adversos importantes son la disfunción sexual (disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación, disminución de la libido), depresión, pensamientos suicidas y cáncer de mama. Cuando se elige un tratamiento farmacológico, el *minoxidil* de uso tópico es menos riesgoso, aunque se deben tomar algunas precauciones (b).

- La *mequitazina*, un antihistamínico sedante con actividad antimuscarínica autorizado para tratar las alergias tiene una eficacia modesta. Sin embargo, conlleva un riesgo mayor de arritmias que otros antihistamínicos porque prolonga el intervalo QT, sobre todo en los pacientes en los que la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 lo metaboliza lentamente (una característica que por lo general los médicos y los pacientes desconocen) o cuando se administra con medicamentos que inhiben la CYP2D6. Para tratar este problema, es mejor usar un antihistamínico no sedante sin actividad antimuscarínica, como la *cetirizina* o la *loratadina*.

- El *pimecrolimus* de uso tópico y el *tacrolimus* de uso tópico, dos inmunosupresores que se usan para tratar el eccema atópico pueden causar cáncer de piel y linfoma. Estos efectos adversos son desproporcionados ya que su eficacia no es muy diferente a la de los corticosteroides tópicos de potencia alta (c). Para tratar los ataques, es mejor usar un corticosteroide tópico de manera prudente. Casi no se tienen datos de evaluaciones comparativas del *pimecrolimus* o el *tacrolimus* en los pacientes en los que un corticosteroide tópico no funcionó.

- La *prometazina* inyectable, un antihistamínico que se usa para tratar la urticaria grave, puede causar trombosis, necrosis cutánea y gangrena por la extravasación o la inyección accidental en una arteria. La *dexchlorfeniramina* es una mejor opción, ya que no parece acarrear estos riesgos.

- Las semillas de cacahuete en polvo, que contienen *proteína de cacahuete*, se administran por vía oral para desensibilizar a los pacientes alérgicos. En una prueba realizada en un hospital, redujo la incidencia y la intensidad de las reacciones alérgicas, pero aumentó la incidencia de reacciones alérgicas en la vida diaria de los pacientes; en algunos casos, requirieron la administración de *adrenalina*. A falta de una mejor alternativa, la medida principal es seguir una dieta libre de cacahuete, tener acceso a plumas de *adrenalina* inyectable y asegurar que tanto los pacientes como sus cuidadores las saben usar correctamente.

Diabetes – Nutrición

Diabetes. Existe una variedad de reductores de la glucosa que tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable: la reducen levemente, pero no tienen una eficacia probada frente a las complicaciones de la diabetes (episodios cardiovasculares, insuficiencia renal, trastornos neurológicos) y tienen muchos efectos adversos. Para la diabetes tipo 2, la *metformina* es el reductor de la glucosa de primera línea. Si la *metformina* no es lo suficientemente eficaz, otras opciones que se pueden considerar son: una sulfonilurea como la *glibenclamida*, una insulina, añadir un agonista del receptor GLP-1 (mediante inyección subcutánea)

a la *metformina*, como la *liraglutida* o la *semaglutida* o, en algunos pacientes, aumentar ligeramente el nivel deseable de la HbA1c.

- Las gliptinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [DDP-4]) —es decir, la *alogliptina*, la *linagliptina*, la *saxagliptina*, la *sitagliptina* y la *vildagliptina*— tienen un molesto perfil de efectos adversos que incluye reacciones de hipersensibilidad graves (reacciones anafilácticas y reacciones cutáneas como síndrome de Stevens-Johnson), infecciones (de las vías urinarias y las vías respiratorias altas), pancreatitis, penfigoide ampollar y obstrucción intestinal.

- La *pioglitazona* también tiene un perfil de efectos adversos molesto que incluye insuficiencia cardíaca, cáncer de vejiga y fracturas.

Pérdida de peso. A comienzos de 2022, no existen medicamentos que puedan inducir una pérdida de peso permanente sin riesgos. Lo mejor es enfocarse en los cambios en la alimentación y la actividad física, junto con apoyo psicológico, de ser necesario.

- La combinación de *bupropión* + *naltrexona* contiene una sustancia que se relaciona químicamente con algunas anfetaminas (*bupropión*) y un antagonista del receptor opioide (vea también la sección “Dejar de fumar” en este artículo).

- El *orlistat* solo tiene un efecto modesto y transitorio sobre la pérdida de peso: en comparación con un grupo placebo, los pacientes perdieron alrededor de 3,5 kg durante un período de 12 a 24 meses, pero no hay evidencia de que sea eficaz a largo plazo. Provoca trastornos gastrointestinales (muy frecuentes), daño hepático, hiperoxaluria y fracturas en adolescentes. El *orlistat* altera la absorción intestinal de varios nutrientes (vitaminas A, D, E y K liposolubles), lo que conlleva un riesgo de hipovitaminosis, y también reduce la eficacia de algunos medicamentos (hormona tiroidea, algunos antiepilépticos). También provoca diarrea grave, que puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Gastroenterología

- El *ácido obeticolico*, un derivado del ácido biliar que está autorizado para tratar la colangitis biliar primaria no mejora la salud de los pacientes cuando se usa solo o en combinación con el *ácido ursodeoxicólico*. Suele empeorar los síntomas principales de la enfermedad (prurito y fatiga) y parece provocar efectos adversos hepáticos graves, en ocasiones mortales. Incluso si otros tratamientos han fallado, se debe evitar el *ácido obeticolico*.

- Las arcillas medicinales, como la *beidellita*, la *montmorillonita*, la *diosmectita*, la *hidrotalcita* y el *caolín*, solas o en productos con otros ingredientes, se usan para tratar diferentes trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea, acidez y enfermedad por reflujo gastroesofágico, pero se deberían evitar porque están contaminadas naturalmente con plomo. El plomo tiene toxicidad neurológica, hematológica, renal, cardiovascular y reproductiva, y la gravedad de la mayoría de estos efectos tóxicos aumenta según la dosis a la que se expone el paciente. En los casos de diarrea, la arcilla afecta la apariencia de las heces, pero no reduce la pérdida de fluido ni el riesgo de deshidratación. Para la

enfermedad de reflujo gastroesofágico sin complicaciones, si se considera que el tratamiento farmacológico puede ser útil, existen otros medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable, como los tratamientos cortos con dosis moderadas de antiácidos sin arcilla, por ejemplo, *bicarbonato de sodio* + *alginato de sodio*.

- Los neurolépticos *domperidona*, *droperidol* y *metopimazina* pueden provocar arritmias y muerte súbita, y la *domperidona* y la *metopimazina* pueden aumentar el riesgo de padecer ictus isquémico. Estos efectos adversos no son aceptables debido a los síntomas que estos medicamentos tratan (náuseas y vómitos, y reflujo gastroesofágico en el caso de la *domperidona*) y a su poca eficacia. Existen otros medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico, como los antiácidos sin arcillas o, si los síntomas son graves o persistentes, el *omeprazol* solo durante algunas semanas, siempre que se planea cómo discontinuarlo antes de iniciar el tratamiento y que se explique al paciente lo importante que es cambiar el tratamiento si experimenta síntomas de abstinencia. En los pocos casos en los que se justifique el uso de un neuroléptico antiemético, la *metoclopramida* tiene un balance riesgo-beneficio más favorable; aunque también provoca episodios cardíacos graves, se ha demostrado su eficacia para tratar las náuseas y los vómitos. Sin embargo, es muy importante limitar la exposición a mínimos (usando dosis diarias bajas y evitando el uso continuado), monitorear cuidadosamente a los pacientes y tomar en cuenta las interacciones.

- La *prucaloprida*, un medicamento relacionado químicamente con los neurolépticos, está autorizado para tratar la constipación crónica, pero tiene una eficacia modesta y solo en aproximadamente uno de cada seis pacientes. Su perfil de efectos adversos no está bien documentado e incluye trastornos cardiovasculares (palpitaciones, episodios cardiovasculares isquémicos, posible prolongación del intervalo QT), depresión, pensamientos suicidas y teratogénesis. No existe justificación para exponer a los pacientes con una constipación simple a estos riesgos. Si las medidas dietéticas no son eficaces, los laxantes formadores de bolo, los osmóticos o, en algunos casos, otros laxantes (lubricantes, estimulantes o preparados rectales) son opciones más seguras que la *prucaloprida*, si se usan con cuidado y paciencia.

- La *tintura de opio*, un “caldo” que contiene varios compuestos de la amapola *Papaver somniferum* L., está autorizada para tratar la diarrea grave. Para tratar este problema, es más prudente usar solo el opioide *loperamida* como complemento a la rehidratación, en lugar de usar muchas sustancias derivadas de la amapola.

- La pomada al 0,4% de *trinitrato de glicerilo*, un nitrato que está autorizado para tratar la fisura anal no tiene una eficacia probada más allá de su efecto placebo para curar las fisuras anales o aliviar el dolor que causan. Un efecto adverso muy frecuente es el dolor de cabeza, y puede ser grave. El tratamiento del dolor asociado a la fisura anal se basa en el uso de analgésicos de administración oral como el *paracetamol* y, en algunos casos, la *lidocaína* de uso tópico.

Ginecología - Endocrinología

- La *tibolona*, una hormona esteroide sintética autorizada para la terapia de reemplazo hormonal en la posmenopausia, tiene propiedades androgénicas, estrogénicas y progestagénicas. Conlleva un riesgo de trastornos cardiovasculares, cáncer de mama y cáncer endometrial. Cuando se elige una terapia hormonal a pesar de sus efectos adversos, la opción más razonable es una combinación de estrógeno y progestágeno en la dosis más baja y durante la menor cantidad de tiempo posible.

- El *ulipristal* de **5 mg**, un antagonista y agonista parcial de los receptores de progesterona que está autorizado para tratar los miomas uterinos tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable porque puede causar lesión hepática grave que, en ocasiones, requiere un trasplante de hígado (d). Cuando el tratamiento farmacológico parece ser necesario mientras se espera la menopausia o cuando la cirugía no es una opción, existen opciones que son menos riesgosas: la primera opción es la inserción de un dispositivo intrauterino (DIU) con *levonorgestrel*; una alternativa es tomar un progestágeno por vía oral durante un tiempo limitado, debido a la incertidumbre sobre su balance riesgo-beneficio cuando el tratamiento dura más de unos meses.

Enfermedades infecciosas

- La *moxifloxacina*, un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas que no es más eficaz que otros antibióticos de esta clase, puede causar necrólisis epidérmica tóxica y hepatitis fulminante; también se la ha asociado a un aumento del riesgo de trastornos cardíacos. Otras fluoroquinolonas como la *ciprofloxacina* o la *ofloxacina* son mejores opciones.

Neurología

Enfermedad de Alzheimer. A principios de 2023, los medicamentos disponibles para tratar la enfermedad de Alzheimer tienen una eficacia ínfima y transitoria. También es difícil gestionarlos debido a que tienen efectos adversos desproporcionados y múltiples interacciones con otros medicamentos. No se ha demostrado que ninguno de los medicamentos disponibles retrase la progresión hacia la dependencia, pero todos conllevan el riesgo de ocasionar efectos adversos que ponen en riesgo la vida y de ocasionar interacciones farmacológicas riesgosas. Al tratar la enfermedad de Alzheimer, las prioridades son ayudar a organizar la vida diaria del paciente, mantenerlo activo y ofrecer ayuda y apoyo para sus cuidadores y sus familias. En Francia, cuando el seguro nacional de salud dejó de reembolsar los medicamentos para tratar el Alzheimer, no se identificó un aumento del número de consultas ni del índice de exposición a psicotrópicos entre los pacientes que antes habían sido expuestos con regularidad a por lo menos uno de estos medicamentos.

- Los inhibidores de la colinesterasa *donepezilo*, *galantamina* y *rivastigmina* pueden causar trastornos gastrointestinales, incluyendo en algunos casos vómitos graves, trastornos neuropsiquiátricos y trastornos cardíacos que incluyen alteraciones del ritmo y la conducción, bradicardia, colapso y síncope. El *donepezilo* también puede causar comportamientos sexuales compulsivos.

- La *memantina*, un antagonista del receptor glutamatérgico NMDA, puede causar trastornos neuropsiquiátricos

(alucinaciones, confusión, mareos o cefalea), que en algunos casos pueden provocar comportamientos violentos, convulsiones, trastornos psicóticos, insuficiencia cardíaca o bradicardia.

Esclerosis múltiple. El tratamiento “modificador de la enfermedad” de referencia para la esclerosis múltiple es el *interferón beta*, a pesar de sus limitaciones y sus muchos efectos adversos. El balance riesgo-beneficio de otros tratamientos “modificadores de la enfermedad” no es mejor y, en algunos casos, es claramente desfavorable. Este es el caso de tres inmunosupresores en particular que tienen efectos adversos desproporcionados y que se deberían evitar.

- El *alemtuzumab*, un anticuerpo monoclonal antilinfocitario, tiene una eficacia incierta y no se ha demostrado que tenga ventajas sobre el *interferón beta-1a*. Tiene muchos efectos adversos graves que, en ocasiones, son fatales, como: reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo fibrilación auricular e hipotensión), infecciones, trastornos autoinmunes frecuentes (incluyendo trastornos autoinmunes de la tiroides, púrpura trombocitopénica inmunitaria, citopenia, neuropatía y hepatitis), infarto del miocardio, hemorragia pulmonar, ictus y disección de la arteria cervicocéfálica.

- El *natalizumab*, otro anticuerpo monoclonal, puede propiciar infecciones oportunistas que pueden ser mortales, incluyendo la leucoencefalopatía multifocal progresiva, reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves y daño hepático.

Misceláneos. Entre los medicamentos que se deberían evitar, también se encuentran algunos que se usan para tratar: una forma grave de epilepsia; migraña; trastornos cognitivos; vértigo; claudicación intermitente; y enfermedad de Parkinson.

- La *fenfluramina* es una anfetamina que está autorizada en combinación con un tratamiento antiepiléptico para tratar el síndrome de Dravet, una forma rara y grave de epilepsia infantil. A pesar de que reduce la incidencia de las convulsiones, la *fenfluramina* aumenta la incidencia del estado epiléptico convulsivo. A comienzos de 2022, se desconocen sus efectos a largo plazo sobre el desarrollo psicomotor y la mortalidad en niños. La *fenfluramina* puede provocar valvulopatías e hipertensión arterial pulmonar, por lo que se la dejó de usar como supresor del apetito. También puede causar trastornos neuropsiquiátricos y otros trastornos cardiovasculares.

- La *flunarizina* y la *oxetorona*, dos neurolépticos que se usan para prevenir los ataques de migraña, tienen como mucho una eficacia modesta (la *flunarizina* previene aproximadamente un ataque cada dos meses), pero puede causar trastornos extrapiramidales, trastornos cardíacos y aumento de peso. La *oxetorona* también provoca diarrea crónica. Es preferible elegir otras opciones, como el *propranolol*.

- El *ginkgo biloba*, que se usa para tratar los trastornos cognitivos de los adultos mayores, no tiene eficacia probada más allá de su efecto placebo, pero puede causar hemorragias, trastornos gastrointestinales, trastornos cutáneos, convulsiones, reacciones de hipersensibilidad y posiblemente arritmias. El *ginkgo biloba* también se usa para tratar la insuficiencia venosa, en una combinación en dosis fija con *heptaminol* y *troxerutina*, aunque tampoco es eficaz para esta indicación. No existen medicamentos

con un balance riesgo-beneficio favorable para tratar este problema.

- El *naftidrofurilo*, un “vasodilatador” autorizado para tratar la claudicación intermitente asociada a la enfermedad arterial periférica, aumenta la distancia que pueden caminar en algunos metros, pero puede causar cefaleas, esofagitis, úlceras bucales, trastornos cutáneos, cálculos renales y trastornos hepáticos que pueden ser graves. Un programa de ejercicio de caminata es un tratamiento eficaz y menos riesgoso.

- El *piracetam*, un “psicoestimulante”, está autorizado para tratar varios problemas clínicos, incluyendo vértigo, trastornos cognitivos o neurosensoriales en adultos mayores, dislexia en niños y mioclonía de origen cortical, aunque no se ha establecido su eficacia para estas indicaciones. Puede provocar hemorragias, nerviosismo, agitación y aumento de peso. No se conocen medicamentos para tratar el vértigo, los trastornos cognitivos o neurosensoriales o la dislexia que tengan un balance riesgo-beneficio favorable. Para la mioclonía cortical, el *ácido valproico* y el *clonazepam* son buenas opciones.

- La *tolcapona*, un antiparkinsoniano inhibidor de la COMT, puede causar daño hepático que pone en riesgo la vida. Si ya se han agotado todas las opciones de tratamiento, la *entacapona* es una mejor opción.

Oncología - Hematología - Transplantes

- El *defibrotide* es un antitrombótico autorizado para tratar la enfermedad venooclusiva hepática grave que se presenta tras un trasplante autólogo de células madre. Se estudió en un ensayo clínico sin enmascaramiento y no demostró ser más eficaz que el tratamiento sintomático para reducir la mortalidad o inducir la remisión completa de la enfermedad, pero puede provocar hemorragias que en algunos casos son mortales. Una opción más prudente sería concentrarse en las medidas preventivas y el tratamiento sintomático.

Antineoplásicos. Varios antineoplásicos tienen un balance riesgo-beneficio claramente desfavorable. Suelen estar autorizados para tratar problemas clínicos que otros tratamientos no han podido controlar eficazmente. Cuando los beneficios probados no justifican la exposición a medicamentos muy tóxicos, la opción más prudente es concentrarse en el tratamiento sintomático y en preservar la calidad de vida del paciente.

- La *mifamurtida* está autorizada en combinación con quimioterapia para tratar el osteosarcoma, pero no se ha demostrado que prolongue la supervivencia. Puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves, efusiones pleurales y pericárdicas, efectos adversos neurológicos y pérdida de la audición. Lo más prudente es proponer la quimioterapia sin *mifamurtida*.

- El *nintedanib* es un inhibidor de la tirosina quinasa con actividad antiangiogénica que está autorizado en combinación con el *docetaxel* para tratar algunos tipos de cáncer pulmonar no microcítico. No ha demostrado prolongar la supervivencia, pero puede provocar lesión hepática y muchos efectos adversos graves debido a su efecto inhibidor de la angiogénesis, incluyendo tromboembolismo venoso, hemorragias, hipertensión, perforación gastrointestinal y trastornos de la cicatrización.

- El *panobinostat* no ha demostrado que pueda prolongar la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída. Provoca muchos efectos adversos, a menudo graves, que afectan las funciones vitales y aceleran la muerte de muchos pacientes.

- El *roxadustat* está autorizado para tratar la anemia asociada a la enfermedad renal crónica, pero para corregir la anemia no es más eficaz que las epoetinas. Sin embargo, parece aumentar la mortalidad, sobre todo en los pacientes que se dializan. Su perfil de efectos adversos parece ser similar al de las epoetinas, pero parecen más frecuentes algunos efectos adversos que pueden ser graves, en especial la trombosis de acceso vascular (esencial para la diálisis), la sepsis y los trastornos hepáticos. Las epoetinas siguen siendo una mejor opción.

- En los ensayos clínicos que compararon tratamientos para el cáncer de ovario o el sarcoma de tejidos blandos, la *trabectedina* no demostró una eficacia tangible, y tiene efectos adversos gastrointestinales, hematológicos, hepáticos y musculares muy frecuentes y graves. Para tratar el cáncer de ovario, no es razonable añadir *trabectedina* a la quimioterapia basada en platino. Cuando la quimioterapia no es eficaz para tratar a los pacientes con sarcoma de tejidos blandos, es mejor concentrarse en los tratamientos sintomáticos para limitar las consecuencias clínicas de la enfermedad.

- No se ha demostrado que el *vandetanib* prolongue la supervivencia de los pacientes con cáncer medular de tiroides metastásico o inoperable. En los ensayos clínicos controlados con placebo, se perdieron muchos pacientes durante el seguimiento, por lo que no se pudo demostrar un aumento de la supervivencia sin progresión. Ocurrieron efectos adversos graves (diarrea, neumonía, hipertensión) en aproximadamente un tercio de los pacientes. También existe el riesgo de padecer enfermedad pulmonar intersticial, *torsade de pointes* y muerte súbita.

- La *vinflunina* tiene una eficacia incierta para tratar el cáncer de vejiga avanzado o metastásico. Un ensayo clínico aportó evidencia de baja calidad para probar que la *vinflunina* prolonga la mediana de la supervivencia, como mucho en dos meses, en comparación con el tratamiento sintomático. Existe un riesgo alto de padecer efectos adversos hematológicos (incluyendo anemia aplásica) y un riesgo de padecer infecciones graves y trastornos cardiovasculares (*torsade de pointes*, infarto del miocardio, cardiopatía isquémica), que a veces ocasionan la muerte.

Dolor - Reumatología

Algunos antiinflamatorios no esteroides. Aunque los antiinflamatorios no esteroides (AINE) comparten un perfil similar de efectos adversos, algunos exponen a los pacientes a menos riesgos que otros. Cuando el *paracetamol* no es adecuado, las opciones menos riesgosas son el *ibuprofeno* y el *naproxeno*, siempre que la exposición sea corta (usando dosis diarias bajas y evitando el uso continuo).

- El *aceclofenaco* y el *diclofenaco* por **vía oral** provocan más efectos adversos cardiovasculares (incluyendo infarto del miocardio e insuficiencia cardíaca) y más muertes cardiovasculares que otros AINE que son igual de eficaces.

- Los inhibidores de COX-2 (coxibs), es decir, el *celecoxib*, el *etoricoxib* y el *parecoxib*, se han asociado a un exceso de trastornos cardiovasculares (incluyendo infarto del miocardio y trombosis) y reacciones cutáneas en comparación con otros AINE igual de eficaces.

- El *ketoprofeno* en **gel** causa más reacciones de fotosensibilidad (eccema, erupciones ampollas) que otros AINE de uso tópico igual de eficaces.

- El *meloxicam*, el *piroxicam* y el *tenoxicam* de uso **sistémico** exponen a los pacientes a un aumento del riesgo de trastornos gastrointestinales y trastornos cutáneos (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), pero no son más eficaces que otros AINE.

“Relajantes musculares”. Varios de los medicamentos que se usan como relajantes musculares no tienen eficacia probada más allá de su efecto placebo, pero exponen a los pacientes al riesgo de efectos adversos que, en ocasiones, son graves. Una mejor opción es recurrir a un analgésico eficaz, como el *paracetamol* en una dosis apropiada, o a alternativas como el *ibuprofeno* o el *naproxeno*.

- La *mefenesina* por vía oral provoca somnolencia, náuseas, vómitos, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupciones y shock anafiláctico), abuso y adicción. Las pomadas de *mefenesina* provocan reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo eritema multiforme y pustulosis exantemática generalizada aguda.

- El *metocarbamol* tiene muchos efectos adversos, sobre todo trastornos gastrointestinales y cutáneos (incluyendo angioedema).

- El *tiocolchicósido*, que está relacionado con la *colchicina*, causa diarrea, dolor abdominal, fotodermatitis y posiblemente convulsiones. Además, es genotóxico y teratogénico.

Artrosis. Se debería evitar el uso de algunos medicamentos autorizados por su supuesto efecto sobre el proceso que causa la artrosis, porque tienen efectos adversos significativos y no tienen una eficacia probada más allá de su efecto placebo. A comienzos de 2023, no se conocen medicamentos que sean eficaces contra la degeneración articular que tengan un balance riesgo-beneficio favorable.

- La *diacereína* causa trastornos gastrointestinales (incluyendo hemorragias digestivas y melanosis coli), angioedema y hepatitis.

- La *glucosamina* causa reacciones alérgicas (angioedema, nefritis intersticial aguda) y hepatitis.

Osteoporosis. Dos medicamentos que se usan para tratar la osteoporosis tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable. Cuando los tratamientos no farmacológicos y los suplementos de *calcio* y *vitamina D* no son lo suficientemente eficaces, el *ácido alendrónico*, o el *raloxifeno* como alternativa, tienen un mejor balance riesgo-beneficio para reducir la incidencia de las fracturas, a pesar de sus considerables limitaciones. No se conoce un tratamiento farmacológico satisfactorio para tratar la “pérdida ósea”.

- El *denosumab* de **60 mg** tiene una eficacia muy modesta para prevenir las fracturas por osteoporosis y no tiene eficacia contra la “pérdida ósea” que se produce durante el cáncer de próstata (e). Este anticuerpo monoclonal conlleva un riesgo desproporcionado de efectos adversos, incluyendo: dolor de espalda, dolor muscular y óseo; fracturas múltiples después de discontinuar el medicamento; osteonecrosis; inmunodeficiencia; e infecciones graves (incluyendo endocarditis) debido a sus efectos inmunosupresores.

- El *romosozumab* está autorizado para tratar la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas: la autorización se basa en un ensayo clínico con varios miles de mujeres que demostró un riesgo levemente menor de fracturas que con el *ácido alendrónico*. Esta pequeña ventaja se debe sopesar con un posible aumento del riesgo de padecer episodios cardiovasculares, con mayor mortalidad entre las pacientes de 75 años y mayores.

Misceláneo. Hay otros medicamentos que se usan para tratar tipos específicos de dolor o para reumatología que es mejor evitar.

- La *capsaicina*, un extracto del chile picante autorizado en forma de parches para tratar el dolor neuropático, tiene una eficacia apenas mayor que un placebo, pero puede provocar irritación, dolor grave y quemaduras de segundo grado. La *capsaicina* sigue siendo una opción poco razonable incluso cuando los analgésicos sistémicos o los locales, como los parches de *lidocaína*, no ofrecen un alivio adecuado.

- La combinación de *colchicina* + *polvo de opio* + *tiemonio* (f) tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable, sobre todo para tratar los ataques de gota y la pericarditis aguda, porque la acción del *polvo de opio* y el *tiemonio* puede cubrir la aparición de la diarrea, una de las primeras señales de una sobredosis de *colchicina* que puede ser mortal. Una mejor opción para tratar los ataques de gota es un antiinflamatorio no esteroideo, o un corticoesteroide.

- La *quinina*, que está autorizada para tratar los calambres, puede causar efectos adversos que ponen en riesgo la vida, incluyendo reacciones anafilácticas, efectos hematológicos (incluyendo trombocitopenia, anemia hemolítica, agranulocitosis y pancitopenia) y arritmias cardíacas. Estos efectos adversos son desproporcionados en vista de su poca eficacia. No existen medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable para tratar a pacientes con calambres. Hacer ejercicios de estiramiento con regularidad puede ser beneficioso (g).

Psiquiatría – Adicción

Medicamentos para la depresión. Algunos medicamentos autorizados para tratar la depresión conllevan un mayor riesgo de efectos adversos graves que otros, pero no son más eficaces. En general, los antidepresivos tienen una eficacia modesta y suelen tardar en hacer efecto. Es mejor elegir un antidepresivo con un historial de uso más largo y un perfil de efectos adversos mejor documentado.

- La *agomelatina* no tiene eficacia probada más allá de su efecto placebo, pero puede causar hepatitis y pancreatitis, suicidio y

comportamiento agresivo, rabdomiólisis y trastornos cutáneos graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.

- El *citalopram* y el *escitalopram*, llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), exponen a los pacientes a una mayor incidencia de prolongación del intervalo QT, *torsade de pointes* y muerte súbita que otros ISRS, y también a peores desenlaces si ocurre una sobredosis.

- La *duloxetina*, el *milnaciprán* y la *venlafaxina* son inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (norepinefrina) que provocan los mismos efectos adversos que otros antidepresivos ISRS y también conllevan un riesgo de trastornos cardíacos por su actividad noradrenérgica, incluyendo hipertensión, taquicardia, arritmias y prolongación del intervalo QT. Además, la sobredosis de *venlafaxina* se asocia a un riesgo mayor de paro cardíaco. La *duloxetina* también puede causar hepatitis y reacciones de hipersensibilidad con efectos cutáneos graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.

- El aerosol nasal de *esketamina* está autorizado para la depresión “resistente al tratamiento” y la depresión con un riesgo alto de suicidio, pero su eficacia es muy incierta. Sus efectos adversos neuropsiquiátricos son frecuentes e incluyen síntomas disociativos. Se informó un aumento del riesgo de suicidio durante las semanas posteriores al tratamiento, y es probable que provoque adicción o que se use de forma incorrecta. Para ambos problemas clínicos es más prudente considerar otras opciones menos riesgosas, aun si su eficacia es incierta, por ejemplo: psicoterapia, en algunos casos con hospitalización; aumentar la dosis del antidepresivo; o cambiar a otro antidepresivo que sea de un grupo farmacológico diferente.

- La *tianeptina*, un medicamento sin eficacia probada más allá de su efecto placebo, puede causar hepatitis, reacciones cutáneas que ponen en riesgo la vida (incluyendo exantema ampolloso) y adicción.

Otros psicotrópicos. Otros psicotrópicos tienen efectos adversos inaceptables:

- La *dapoxetina*, un antidepresivo llamado inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), se usa para la insatisfacción sexual causada por la eyaculación precoz. Sus efectos adversos son desproporcionados en relación con su modesta eficacia e incluyen agresividad, síndrome serotoninérgico y síncope. Para tratar este problema, el tratamiento psicológico y conductual o la aplicación de la combinación de los anestésicos *lidocaína* + *prilocaína* son mejores opciones.

- La *etifoxina* no tiene eficacia probada para tratar la ansiedad más allá de su efecto placebo, pero puede causar hepatitis y reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo síndrome DRESS (reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, por sus siglas en inglés), síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (h). Cuando se justifica el uso de un ansiolítico, es mejor usar una benzodiazepina durante la menor cantidad de tiempo posible. Es recomendable que, cuando se prescribe una benzodiazepina, se hable con el paciente sobre cuándo y cómo se discontinuará su uso, para reducir los riesgos asociados a su uso prolongado.

Neumología - otorrinolaringología

Tos. Algunos medicamentos que se usan para aliviar la tos, un problema que a veces es molesto pero no grave, tienen efectos adversos desproporcionados. Cuando se justifica usar un medicamento para tratar la tos, el opioide *dextrometorfano* es una buena opción, a pesar de sus limitaciones.

- El *ambroxol* y la *bromhexina* son mucolíticos autorizados para tratar la tos y el dolor de garganta sin eficacia probada más allá de su efecto placebo. Sin embargo, acarrear un riesgo de reacciones anafilácticas y reacciones cutáneas graves, en ocasiones mortales, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

- La *oxememazina* es un antihistamínico sedante del grupo de las fenotiazinas con actividad antimuscarínica y propiedades neurolépticas. Sus efectos adversos son desproporcionados para un medicamento que se usa para aliviar los síntomas de la tos.

- La *pentoxiverina*, un antitusivo de acción central puede causar trastornos cardíacos, incluyendo prolongación del intervalo QT y reacciones alérgicas graves.

- La *folcodina*, un opioide autorizado para su uso como antitusivo, puede provocar anafilaxia grave durante la anestesia general por su reactividad cruzada con bloqueadores neuromusculares. No se ha detectado este efecto adverso con otros opioides.

Dolor de garganta. Cuando además de las medidas no farmacológicas, como tomar agua o comer caramelos, parece necesario usar un medicamento para aliviar el dolor de garganta, la mejor opción es el *paracetamol* en una dosis apropiada.

- La *alfa-amilasa*, una enzima que se usa para tratar el dolor de garganta, sin eficacia probada más allá de su efecto placebo, en ocasiones puede causar trastornos cutáneos o alérgicos graves, incluyendo urticaria, prurito, angioedema, exantema maculopapular y eritema.

- El *tixocortol* en **aerosol bucal**, un corticoesteroide autorizado para tratar el dolor de garganta puede causar reacciones alérgicas como edema facial mucocutáneo, glositis o angioedema (i).

Misceláneo. También es mejor evitar otros medicamentos que se usan en neumología y otorrinolaringología.

- Los descongestionantes de uso oral o nasal *efedrina*, *nafazolina*, *oximetazolina*, *fenilefrina*, *pseudoefedrina*, *tuaminoheptano* y *xilometazolina* son vasoconstrictores simpaticomiméticos. Pueden causar trastornos cardiovasculares graves que incluso pueden poner en riesgo la vida (crisis hipertensiva, ictus y arritmias, incluyendo fibrilación auricular), y también colitis isquémica y neuropatía óptica isquémica. Estos efectos adversos son inaceptables para los medicamentos indicados para tratar síntomas como los asociados al resfriado común, que se resuelven rápidamente por sí mismos.

- El *manitol* en **polvo para inhalar**, autorizado como mucolítico para tratar a pacientes con fibrosis quística a pesar de la falta de evidencia convincente sobre su eficacia, puede causar broncoespasmo y hemoptisis. Es mejor elegir otros mucolíticos como la *dornasa alfa*, a falta de una alternativa mejor.

- El *nintedanib*, un inhibidor de la tirosina quinasa con actividad antiangiogénica, no ha demostrado que pueda mejorar el desenlace clínico de ninguna de las indicaciones para las que se lo autorizó, a saber, varios tipos de fibrosis pulmonar y esclerosis sistémica asociada a la enfermedad pulmonar intersticial. Puede provocar lesión hepática y muchos efectos adversos graves debido a su efecto inhibidor sobre la angiogénesis, incluyendo tromboembolismo venoso, hemorragias, hipertensión, perforación gastrointestinal y trastornos de la cicatrización. Es mejor enfocarse en el tratamiento sintomático, a pesar de sus limitaciones.

- El *roflumilast*, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 con efectos antiinflamatorios, no ha demostrado que pueda reducir la mortalidad o mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, puede provocar efectos adversos gastrointestinales, pérdida de peso, trastornos psiquiátricos (incluyendo depresión y suicidio) y posiblemente cáncer. A pesar de sus limitaciones, el tratamiento de estos pacientes se basa sobre todo en el uso de broncodilatadores para inhalar, en algunos casos junto con un corticoesteroide para inhalar, y posiblemente también oxigenoterapia.

Dejar de fumar

- El *bupropión*, una anfetamina autorizada para el proceso de dejar de fumar no es más eficaz que la *nicotina*, pero puede causar trastornos neuropsiquiátricos (incluyendo agresividad, depresión y pensamientos suicidas), reacciones alérgicas que pueden ser graves (incluyendo angioedema y síndrome de Stevens-Johnson), adicción y defectos cardíacos congénitos en niños expuestos al fármaco en el útero. Cuando se necesita un medicamento para ayudar al paciente a dejar de fumar, la *nicotina* es una mejor opción, a pesar de sus limitaciones.

Urología

- El *pentosano polisulfato*, un derivado de las heparinas autorizado para tratar el síndrome de dolor vesical (cistitis intersticial), tiene una eficacia incierta para aliviar los síntomas de este trastorno, y sus efectos adversos son graves, incluyendo maculopatía pigmentaria con alteraciones visuales y trombocitopenia inmune, que puede provocar una trombosis arterial (j). A falta de una mejor alternativa, es más prudente ofrecer a estos pacientes analgésicos y medidas no farmacológicas con un riesgo bajo de efectos adversos, como aplicar calor o frío sobre la vejiga o el perineo y evitar alimentos y actividades que exacerben los síntomas.

Una mirada crítica sobre los nuevos medicamentos Poner primero a los pacientes

Nuestro análisis demuestra que el balance riesgo-beneficio de los medicamentos incluidos en esta lista es desfavorable para todas las indicaciones para las que fueron autorizados (salvo algunas excepciones que se explican en las notas). No existe una razón válida para que retengan sus permisos de comercialización. Sin embargo, algunos se han comercializado durante muchos años y se usan frecuentemente. Desde la perspectiva del paciente, ¿qué justificación existe para exponerse a medicamentos que tienen más efectos adversos que otros que pertenecen al mismo grupo farmacológico o que otros medicamentos igual de eficaces? ¿Y cómo se puede justificar que se exponga a los pacientes a un

medicamento con efectos adversos graves si no se ha demostrado que sea más eficaz que un placebo o que mejore los desenlaces clínicos que son relevantes para el paciente?

Los profesionales de la salud necesitan retirar estos medicamentos —que las farmacéuticas insisten en seguir comercializando— de sus listas de tratamientos útiles. Pero los reguladores y las autoridades de salud también deben tomar pasos concretos para proteger a los pacientes y promover el uso de tratamientos que tengan un balance riesgo-beneficio aceptable.

Revisión producida colectivamente por el Equipo Editorial de Prescrire: sin conflictos de interés

Notas

- a-** El *nintedanib* se menciona dos veces en este artículo, para el cáncer pulmonar y la fibrosis pulmonar idiopática, pero lo contamos como un solo medicamento a evitar.
- b-** Prescrire planea reevaluar el balance riesgo-beneficio de la *finasterida* de 5 mg para la hiperplasia benigna de próstata.
- c-** El *tacrolimus* oral o inyectable es un inmunosupresor de referencia que se usa para tratar a quienes reciben un trasplante y, para este problema clínico, su balance riesgo-beneficio es claramente favorable.
- d-** Para la anticoncepción poscoital, el *ulipristal* se toma en una única dosis de 30 mg (*EllaOne*). Aunque no existe evidencia de riesgo de hepatitis cuando se usa de esta manera, el *levonorgestrel* sería una opción más segura para esta situación, sobre todo porque las interacciones entre el *ulipristal* y los

anticonceptivos hormonales pueden reducir la eficacia del ulipristal o la del anticonceptivo.

e- Existe un producto con *denosumab* en una dosis de 120 mg (*Xgeva*) para tratar varios problemas clínicos, incluyendo en pacientes con metástasis ósea de tumores sólidos. Para este problema, el *denosumab* es solo una de varias opciones, pero sus riesgos no superan sus beneficios.

f- En Francia, se comercializa con la marca *Colchimax*.

g- En ocasiones, la *quinina* es útil para tratar la malaria.

h- El seguro médico nacional francés dejó de reembolsar la *etifoxina* a finales de 2021.

i- El *tixocortol* también está autorizado en suspensión nasal, en particular para tratar la rinitis alérgica, un problema para el que el balance riesgo-beneficio de un corticoesteroide no es favorable.

j- El *pentosano polisulfato* también está autorizado en Francia para el uso tópico (*Hémoclar*) como un tratamiento adyuvante localizado para heridas leves. No tiene eficacia probada más allá de su efecto placebo, y se sabe poco sobre sus efectos adversos sistémicos.

Selected references from Prescrire's literature search

1. Prescrire Editorial Staff "Towards better patient care: drugs to avoid in 2022" *Prescrire Int* 2022; 31 (234): 50-53.
2. Prescrire Editorial Staff "Towards better patient care: drugs to avoid" *Prescrire Int* 2013; 22 (137): 108-111.
3. Prescrire Rédaction "Des médicaments à écarter pour mieux soigner : pourquoi ?" *Rev Prescrire* 2013; 33 (360) : 792-795.
4. Prescrire Editorial Staff "Determining the harm-benefit balance of an intervention: for each patient" *Prescrire Int* 2014; 23 (154): 274-277.
5. Prescrire Editorial Staff "Treatment goals: discuss them with the patient" *Prescrire Int* 2012; 21 (132): 276-278.

Cambios principales en la actualización de 2023

Rev Prescrire 2023; 32 (245): 52

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: roxadustat, alergia al cacahuete, tintura de opio, Palforzia, nintedanib, Vargatef, Ofev, idebenona, teriflunomida

Cada año, *Prescrire* actualiza su evaluación de medicamentos que se deben evitar con el interés de mejorar el cuidado de los pacientes. Como resultado de este análisis, se agregan algunos medicamentos a la lista, mientras que otros se eliminan. Esto ocurre porque la empresa farmacéutica o una autoridad de salud deciden retirar un producto del mercado o porque se está pendiente del resultado de una reevaluación de su balance riesgo-beneficio, que puede cambiar si, durante el análisis, surgen nuevos datos. Aquí resumimos las diferencias principales entre las listas de medicamentos a evitar de 2022 y 2023.

Tres medicamentos más a evitar: proteína de cacahuete, roxadustat y tintura de opio. Añadimos estos a la lista de medicamentos a evitar porque sus efectos adversos son desproporcionados con relación a la eficacia que podrían tener.

La semilla de cacahuete en polvo, que contiene *proteína de cacahuete* (Palforzia) y se toma por vía oral para desensibilizar a los pacientes con alergia a los cacahuetes, redujo la incidencia y la intensidad de las reacciones alérgicas a los cacahuetes en una prueba hecha en un hospital. Sin embargo, aumenta la incidencia

de reacciones alérgicas en la vida diaria del paciente, incluyendo algunas que requieren la administración de *adrenalina*.

El *roxadustat* (Evrenzo) está autorizado para tratar la anemia asociada a la enfermedad renal crónica, pero, en general, no es más eficaz que las epoetinas para corregir la anemia. Sin embargo, parece aumentar la mortalidad en algunos pacientes y tiene un perfil de efectos adversos más molesto.

La *tintura de opio* (que se comercializa en Francia bajo la marca *Dropizol*) es un "caldo" que contiene una variedad de componentes de la amapola *Papaver somniferum* L. Ha sido autorizada para tratar la diarrea grave, pero no ofrece ninguna ventaja clínica sobre la *loperamida* (*Imodium* u otras marcas), un opioide que se comercializa para tratar este problema.

El nintedanib, nuevamente en la lista de medicamentos a evitar. El *nintedanib* es un inhibidor de la tirosina quinasa con un efecto antiangiogénico, autorizado para tratar algunos tipos de cáncer pulmonar no microcítico (bajo la marca comercial *Vargatef*) y algunos trastornos pulmonares crónicos (bajo la marca comercial *Ofev*). Lo retiramos de la lista de medicamentos a evitar en 2020 mientras reevaluábamos su balance riesgo-beneficio para algunas indicaciones nuevas: algunos tipos de

fibrosis pulmonar y para tratar la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica. El análisis de los datos de las evaluaciones clínicas demostró que el *nintedanib* también tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable para tratar estos problemas. Por lo tanto, volvemos a incluirlo en la lista de medicamentos a evitar.

Retiramos dos medicamentos de la lista mientras se los reevalúa: la idebenona y la teriflunomida. Retiramos a la

idebenona (Raxone) de la lista de medicamentos a evitar mientras *Prescrire* reevalúa su balance riesgo-beneficio para tratar la neuropatía óptica hereditaria de Leber.

También retiramos de la lista a la *teriflunomida* (Aubagio), un inmunosupresor autorizado para tratar la esclerosis múltiple, porque *Prescrire* está evaluando su balance riesgo-beneficio en niños de 10 años en adelante, después de que su indicación original se ampliara para incluir a estos pacientes.

Conflictos de intereses financieros entre los médicos estadounidenses autores de las guías de práctica clínica de 2020: un estudio transversal

(Financial conflicts of interest among US physician authors of 2020 clinical practice guidelines: a cross-sectional study)

Mooghali M, Glick L, Ramachandran R, et al

BMJ Open 2023;13:e069115. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069115

<https://bmjopen.bmj.com/content/13/1/e069115> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: sesgo en la prescripción, medicina basada en la evidencia, prescripción inapropiada, Open Payments, revelar conflictos financieros, pagos de la industria farmacéutica, sesgo de publicación.

Resumen

Objetivo. Evaluar la prevalencia y la exactitud de las declaraciones de conflicto de intereses financieros relacionados con la industria (COI) entre los autores de guías clínicas de EE UU.

Diseño. Estudio transversal.

Entorno. Guías de práctica clínica publicadas por el Consejo de Sociedades de Especialidades Médicas (*Council of Medical Specialty Societies*) en 2020.

Participantes. Autores de guías clínicas estadounidenses.

Principales medidas de resultado. Declaraciones de conflictos de interés (COI) financiero, tanto autoinformadas como determinadas a través de las declaraciones en la base de datos de Open Payments.

Resultados. Entre los 270 médicos estadounidenses autores de 20 guías de práctica clínica, 101 (37,4%) revelaron COI financieras relacionadas con la industria, pero se descubrió que 199 (73,7%) habían recibido pagos de la industria cuando se contabilizaron los pagos revelados a través de Open Payments.

La mediana de los pagos recibidos por los autores durante el periodo de 3 años fue de 27.451 dólares (IQR, 1.385-US\$254.677). Al comparar las autodeclaraciones de los autores con Open Payments 72 (26,7%) de los autores habían revelado con exactitud sus conflictos de interés de tipo financiero, incluyendo 68 (25,2%) que correctamente revelaron que no

tenían ningún conflicto de interés financiero y 4 (1,5%) que revelaron con exactitud sus conflictos de interés financieros. En cambio, 101 (37,4%) no revelaron ningún conflicto de interés económico y se descubrió que habían recibido pagos de la industria, 23 (8,5%) revelaron un conflicto de interés económico pero no habían declarado los pagos recibidos de la industria, 14 (5,2%) revelaron un conflicto de interés económico pero habían declarado en exceso los pagos recibidos de la industria y 60 (22,2%) revelaron un conflicto de interés económico pero se descubrió que habían declarado tanto en exceso como en defecto los pagos recibidos de la industria.

Se observó que las declaraciones inexactas de conflicto de interés eran más frecuentes entre los profesores que entre los no profesores (81,9% frente a 63,5%; $p<0,001$) y entre los hombres que entre las mujeres (77,7% frente a 64,8%; $p=0,02$). La exactitud de las declaraciones también varió entre las sociedades profesionales médicas ($p<0,001$).

Conclusiones. Las relaciones financieras con la industria son frecuentes entre los médicos estadounidenses autores de guías de práctica clínica y a menudo no se declaran con precisión. Para garantizar que las guías sean de gran calidad y la imparcialidad de las recomendaciones, hay que hacer un mayor esfuerzo para minimizar los conflictos de intereses existentes y mejorar la exactitud de la declaración de conflictos entre los miembros del panel.

Nota de Salud y Fármacos: Muchos consideran que declarar los conflictos de interés no es suficiente ni efectivo. Los que leen las guías y ven que los autores tienen conflictos de interés pueden reaccionar en formas opuestas: descartarlas por completo o aceptarlas pensando que si los autores han declarado el conflicto no se habrán dejado influenciar por el mismo. La recomendación es que se eviten todos los conflictos de interés con la industria farmacéutica.

Las etiquetas de los medicamentos que han recibido la aprobación acelerada suelen carecer de información para la toma de decisiones clínicas (*Accelerated approval drug labels often lack information for clinical decision-making*)

Ballreich J, Socal M, Bennett CL, Xuan A, Trujillo A, Anderson G.

Pharmacotherapy. 2023; 00: 1- 5. doi:10.1002/phar.2789

<https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.2789> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: información para prescribir, aprobación celerada, etiquetas de fármacos, fichas técnicas de los fármacos

Resumen

Objetivo del estudio. Evaluamos las etiquetas/fichas técnicas de la FDA para los fármacos aprobados por la vía de aprobación acelerada y si estas etiquetas contenían suficiente información sobre su aprobación acelerada.

Diseño. Estudio retrospectivo, observacional, de cohortes.

Fuente de datos. La información de las etiquetas de los fármacos que han recibido la aprobación acelerada para al menos una indicación se obtuvo de dos plataformas en línea: Drugs@FDA y FDA Drug Label Repository.

Intervención. Fármacos con indicaciones que recibieron la aprobación acelerada después del 1 de enero de 1992, pero que no habían recibido la aprobación definitiva antes del 31 de diciembre de 2020.

Medidas. Los resultados incluyen si la etiqueta/ficha técnica del fármaco indicaba el uso de la vía de aprobación acelerada, identificaba el marcador o marcadores indirectos específicos que apoyaron su aprobación, o describían los resultados clínicos que

se estaban evaluando en los ensayos que se habían comprometido a realizar después de la aprobación.

Resultados. 253 indicaciones clínicas correspondientes a 146 fármacos recibieron la aprobación acelerada. Identificamos un total de 110 indicaciones de aprobación acelerada correspondientes a 62 medicamentos que no habían recibido la aprobación completa a 31 de diciembre de 2020. Un total del 13% de las etiquetas de las indicaciones con aprobación acelerada carecían de información suficiente de que la aprobación se había producido a través de la aprobación acelerada o se basaba en medidas de resultados sustitutas: El 7% no mencionaba la aprobación acelerada pero describía marcadores sustitutos, el 4% no mencionaba la aprobación acelerada ni describía marcadores sustitutos, y el 2% mencionaba la aprobación acelerada pero no describía marcadores sustitutos. Ninguna etiqueta describía los resultados clínicos que se evaluaban en los ensayos de compromiso posteriores a la aprobación.

Conclusión. Las etiquetas de las indicaciones clínicas con aprobación acelerada que aún no cuentan con la aprobación completa deben revisarse para incluir la información requerida en la guía de la FDA para ayudar a guiar la toma de decisiones clínicas.

Optimización del uso de medicamentos en adultos mayores con enfermedades musculoesqueléticas de origen reumático: La deprescripción como estrategia cuando menos puede ser más (*Optimizing Medication Use in Older Adults with Rheumatic Musculoskeletal Diseases: Deprescribing as an Approach When Less May Be More*).

Lee J, Singh N, Gray SL, Makris UE.

ACR Open Rheumatology, 2022; 4: 1031-1041. <https://doi.org/10.1002/acr2.11503>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr2.11503> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: sobreprescripción, deprescripción, polifarmacia, pacientes reumáticos, problemas musculoesqueléticos

Resumen

La población mundial está envejeciendo, y el personal de salud que se dedica a la reumatología debe estar preparado para atender a los adultos mayores médicamente complejos. Podemos aprender de nuestros colegas y expertos en geriatría cómo gestionar mejor la multimorbilidad, la polifarmacia, los síndromes geriátricos y el cambio de prioridades de los adultos mayores en el contexto de la atención a las enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas (EMR).

La polifarmacia, que es frecuente en una población que envejece con multimorbilidad, afecta a la mitad de los adultos mayores con ERM y se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Además, en la población con EMR es frecuente el

uso de medicamentos potencialmente inapropiados que se deberían evitar en la mayoría de las circunstancias.

En los últimos años, la deprescripción, conocida como el proceso de reducir, suspender, interrumpir o retirar fármacos, se ha introducido como estrategia para mejorar el uso adecuado de la medicación entre los adultos mayores y obtener los resultados que son importantes para ellos. A medida que la población de pacientes reumatológicos envejece en todo el mundo, hay que entender la carga que representa la polifarmacia y el potencial de la deprescripción para mejorar el uso de la medicación en los adultos mayores con EMR. Animamos a los expertos en reumatología a poner en práctica los principios geriátricos, siempre que sea posible, a medida que avanzamos para convertirnos en una especialidad médica adaptada a las necesidades de las personas mayores.

PrEP: ¿El árbol o el bosque?

Javier Hourcade Bellocq

Corresponsales clave, 17 de enero de 2023

<https://corresponsalesclave.org/prep-el-arbol-o-el-bosque/>

Aun cuando la PrEP tiene aproximadamente una década entre nosotros, su uso solo se ha extendido ampliamente en el hemisferio norte y Brasil.

La Profilaxis Pre-Exposición del VIH o PrEP demostró su altísima eficacia en la prevención de la transmisión del VIH desde su aprobación. En América Latina y el Caribe la adopción de programas de PrEP a gran escala por parte de los Programas Nacionales de VIH e ITS, como también de las subvenciones del Fondo Mundial, en los países elegibles, ha sido injustificadamente lenta, lo que explica que el número de nuevas infecciones se mantenga, a diferencia de otras regiones, donde ha ido decayendo significativamente.

¿Por qué se demoró la implementación de la PrEP?

Falta de liderazgo político: En principio, hubo poco interés de los gobiernos y sus direcciones nacionales, muchas veces justificándose en la falta de recursos, para dar el comprimido de emtricitabina y tenofovir (cuya marca comercial conocida es Truvada) a las poblaciones clave con una alta exposición al VIH; preocupados quizás porque la demanda de la PrEP al día siguiente de su lanzamiento los pondría en problemas.

La realidad es que los países que están entregando PrEP como parte del abordaje de Prevención Combinada tienen una baja demanda de las y los usuarios. Así como en la Salud Sexual y los Derechos Reproductivos (en particular programas de interrupción segura del embarazo), tenemos gobiernos con una carga ideológica conservadora que no van asumir el riesgo de mostrarse promoviendo la libertad de sus ciudadanos sobre su sexualidad y sus cuerpos. Como hemos visto con la Viruela Símica o Mpox hay muchas personas claves con objeción de conciencia y que ven en estas tecnologías preventivas una promoción de mayor “actividad sexual”.

Resistencia en la sociedad civil: Un sector de la comunidad ofreció una resistencia muy fuerte a la introducción de la PrEP, incluyendo una parte del movimiento de personas con VIH. La amenaza percibida fue que los recursos existentes en los programas serían redirigidos de la atención de las Personas con VIH y provisión de Antirretrovirales a la compra de la PrEP.

La mayoría de los países de la región siendo elegibles para el Fondo Mundial generan un fenómeno que en América Latina el 80% de la prevención se financia con fondos externos, en particular Fondo Mundial y PEPFAR. Desde hace muchos años que el Fondo Mundial y PEPFAR financia la PrEP, de hecho, la promueven y buscan iniciar programas subsidiados externamente que en un tiempo prudencial fueran absorbidos por los presupuestos nacionales. En el pasado, el Fondo Mundial financiaba tratamiento antirretroviral en la región y fue trabajándose en un extenso proceso para que estos costos fueran incluidos en los presupuestos nacionales.

La falacia de la compensación del riesgo: Cada vez que se discutió la implementación la PrEP, dentro y fuera de la región, diferentes actores argumentaron que el uso de la PrEP

promovería un número mayor de relaciones sexuales y la transmisión de otras Infecciones de Transmisión Sexual (ITS). Casi una década de su uso, ha demostrado que no se puede vincular al incremento de la sífilis y otras ITS. Por el contrario, en muchos países que adoptaron la PrEP en forma temprana, incluyeron la integración de servicios de Salud Sexual y diagnóstico y tratamiento de las ITS, como requisito para seguir siendo usuarios del programa PrEP. Antes de la pandemia, se observó un incremento en el diagnóstico y tratamiento inmediato de las ITS.

Necesitamos una mirada integradora

Ver la PrEP como una intervención aislada, pensar en su costo y sus efectos secundarios en forma aislada es un grave error y varias oportunidades perdidas. Pues la PrEP, además de ser una herramienta altamente eficaz para prevenir la transmisión del VIH abre otras oportunidades de atención:

- La PrEP es parte de una estrategia integral de Prevención Combinada que incluye también intervenciones comportamentales y la reducción de las barreras estructurales;
- Para iniciar el uso de la PrEP, aunque parezca obvio, el test de VIH debe ser negativo, por eso la creación de Programas de Prevención Combinada con distribución de la PrEP permitieron un diagnóstico oportuno del VIH y la derivación de los usuarios al tratamiento;
- Hace muchos años, la PrEP se utiliza en toda la región por personas que se benefician de esta y tienen recursos financieros para comprarla en farmacias dentro y fuera del país o por canales paralelos. Por tanto, hay PrEP, pero como objeto de consumo de una pequeña élite con dinero para comprarlo. Por ello, contar con programas públicos es una cuestión de equidad e igualdad para con aquellos que no tienen recursos para comprarla.
- Las personas que no tienen VIH, pero que tiene una activa vida sexual, con encuentros múltiples y no usan en forma adecuada el preservativo, tienen derecho a acceder a todos los recursos para que continúen siendo VIH negativos. Se inscribe también en el derecho a la salud, una responsabilidad de nuestros Estados.

Salud Sexual para poblaciones clave

Las mejores experiencias de programas de prevención combinada con el uso de PrEP en el mundo se observan en aquellos abordajes más amplios donde esta profilaxis forma parte de un abordaje más amplio y una serie de servicios integrales de Salud Sexual para Hombres Gays, Bisexuales y otros HSH, Personas Trans o Trabajadoras/es Sexuales. Según la OMS:

“La salud sexual es un aspecto fundamental para la salud y el bienestar generales de las personas, las parejas y las familias, así como para el desarrollo económico y social de las comunidades y los países. La salud sexual, considerada afirmativamente, requiere un enfoque positivo y respetuoso de la sexualidad y las

relaciones sexuales, así como la posibilidad de tener experiencias sexuales placenteras y seguras, sin coerción, discriminación ni violencia”.

En la práctica podríamos listar algunas de las intervenciones más comunes:

- Diagnóstico rápido del VIH en forma frecuente (para el inicio y continuidad del uso de la PrEP, la persona debe ser VIH negativo, caso contrario debe ser derivada a un servicio de atención del VIH);
- Consejería sobre Salud Sexual y reducción de la exposición al VIH;
- Ponderar la utilidad de la PrEP de acuerdo con herramientas de elegibilidad,
- Consejería de inicio, interrupción y re-inicio del uso de la PrEP, incluyendo la adherencia;
- Diagnóstico de las principales ITS y tratamiento inmediato;
- Provisión de otros insumos de prevención, como preservativos y lubricantes;
- Oferta de vacunas;
- Oferta de servicios de salud mental;
- Revisión de salud anal, diagnóstico y tratamiento oportuno de temas de salud proctológica;
- Con la aparición de la Viruela Símica, las clínicas de Salud Sexual en muchos países (proveedoras de PrEP) ofrecieron diagnóstico, vacunación y tratamiento de esta infección;

- Promoción de la demanda: existen programas que rápidamente cubren la supuesta demanda y abordan las dificultades de movilizar nuevas personas usuarias, y esto tiene que ver, como vimos con Mpox, con la capacidad de acercarse a las poblaciones que nunca pisan los servicios de salud ni participan de organizaciones y movimientos;
- Monitoreo de los efectos secundarios del uso de la PrEP o las interacciones con la armonización.

Un abordaje integral e integrador de la salud sexual de Gays, Bisexuales, HSH, Personas Trans y Trabajadores/as sexuales es urgente y la prevención eficaz del VIH es la principal causa, pero no la única. Estas poblaciones están habitualmente más expuestas a VIH, Sífilis, Hepatitis B, Hepatitis C, Clamidia y gonorrea en el recto y el pene, como también, Gonorrea en la garganta, sumándose recientemente la Viruela Símica.

Los Centros de Atención Primaria, las clínicas especializadas, los servicios focalizados en las poblaciones nombradas y las organizaciones de la sociedad civil de base comunitaria con servicios requieren de muchas otras herramientas además de los frascos de emtricitabina y tenofovir. La PrEP debe considerarse como un incentivo para el acceso a la salud sexual. Todos los países de nuestra región pueden y deben asumir el costo de asegurar los servicios integrados de la prevención combinada. Hacer las cosas bien no es una excusa para no hacerlas. Después de una extensa e injustificada espera, no podemos fallar en la implementación de la PrEP a gran escala.

Nota de Salud y Fármacos: puede leer más información sobre este programa en inglés en: <https://www.kff.org/global-health-policy/fact-sheet/the-u-s-presidents-emergency-plan-for-aids-relief-pepfar/>

Octralin. Llaman a médicos a no suministrar ni recetar Octralin para pacientes trasplantados

UNOTV, 14 de febrero de 2023

<https://www.unotv.com/nacional/cofepris-llama-a-no-suministrar-ni-recetar-octralin-para-pacientes-con-trasplante-de-higado-rinon-y-o-corazon/>

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) instruyó a profesionales de la salud no suministrar ni prescribir el medicamento Octralin, suministrado a pacientes con trasplantes de hígado, riñón y/o corazón para prevenir el rechazo del órgano.

Medicamento con 56 reportes ante Cofepris

De acuerdo con la dependencia federal, este inmunosupresor de Laboratorios Raam de Sahuayo cuenta ante la Cofepris con 56 reportes en los que se señala una baja concentración de tacrolimus en sangre, indicando su ineficacia terapéutica.

No suministrar ni prescribir el medicamento Octralin, agrego la Comisión, es una medida preventiva ante las notificaciones recibidas a través del sistema de farmacovigilancia.

“Ante estos riesgos a la salud de pacientes trasplantados, esta autoridad sanitaria, en estricto apego a los artículos 397, 404

fracciones X, XII y XIII y 414 de la Ley General de Salud, ordena a profesionales de la salud a no continuar con el uso ni recetar más el Octralin en sus dos presentaciones de 1.0 mg y 5.0 mg, hasta en tanto esta autoridad sanitaria concluya la investigación”.

Acudir con médico en caso de estar bajo tratamiento con Octralin

Asimismo, recomendó a los pacientes, en caso de estar bajo tratamiento con tacrolimus de Laboratorios Raam de Sahuayo, acudan con su médico para buscar alternativas terapéuticas que no pongan en riesgo su salud.

Además, el personal médico deberá notificar reacciones adversas y malestares tras el suministro de Octralin a través del correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx o bien a través del siguiente enlace: primaryreporting.who-umc.org/MX

Asimismo, la Cofepris solicita el apoyo a farmacias y distribuidores para que, en caso de contar con el producto antes

citado en almacén, sea inmovilizarlo hasta que esta autoridad sanitaria determine lo conducente.

Reino Unido. **Cambio de pacientes a edoxaban, pero ¿a qué precio?** (*Swapping patients to edoxaban but at what cost?*)
Phizackerley D

Drug and Therapeutics Bulletin 2022. doi: 10.1136/dtb.2022.000071

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: biosimilares, ahorro en la prescripción, sustitución terapéutica, anticoagulante oral, edoxabán, DOAC

En la década de 1990 se empezó a prestar especial atención a mejorar la calidad clínica y la eficiencia económica de la prescripción en atención primaria. En 1994, un informe de la Comisión de Auditoría (Audit Commission) sugirió que una prescripción más racional por parte de los médicos de cabecera "redundará tanto en mejor calidad de atención para los pacientes como en importantes ahorros en el gasto farmacéutico" [1]. El informe destacaba las áreas en las que se podía ahorrar y recomendaba un mayor uso de la prescripción de genéricos, y la opción más polémica de la sustitución terapéutica, que consiste en transferir a los pacientes de medicamentos caros a otros mucho más baratos, normalmente de la misma clase. La sustitución terapéutica no es sencilla y requiere un acercamiento cuidadoso y el seguimiento por parte de médicos y pacientes para garantizar que se lleva a cabo de forma segura, eficaz y sin afectar negativamente la atención al paciente [1].

Entre los ejemplos de sustituciones terapéuticas que ahorran costes y que se han promovido en atención primaria se incluyen la transferencia de pacientes de antagonistas de los receptores H2, inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, nitratos, fármacos bloqueadores de los receptores alfa y estatinas, de mayor coste, a opciones mucho más baratas dentro de la misma clase de fármacos.

Los partidarios de la sustitución terapéutica han argumentado que puede ser "neutral desde el punto de vista de la salud para el individuo" y mejorar la eficiencia del presupuesto farmacéutico [2]. Los críticos han expresado su preocupación por la falta de evidencia que respalde estos cambios, el riesgo que supone para los pacientes modificar su medicación y los riesgos médico-legales para los prescriptores [3]. Además, a menudo no se tiene en cuenta el impacto que la sustitución terapéutica tienen en el gasto en salud, incluyendo el coste del tiempo de los médicos, las citas adicionales y los análisis de sangre, así como el impacto del fracaso del tratamiento.

En 2022, el NHS de Inglaterra introdujo un incentivo para los consultorios de los médicos generales que fomentaran activamente la sustitución terapéutica entre los anticoagulantes orales directos (DOAC) que se prescriben en atención primaria

[7]. El plan otorga puntos a los consultorios de los médicos generales que alcanzan una determinada proporción de prescripción de edoxabán para personas con fibrilación auricular y hace referencia específica al cambio de pacientes de los otros DOAC a edoxabán. Aunque el National Institute of Health and Care Excellence (NICE) incluye a todos los DOAC como una opción para su uso en personas con fibrilación auricular, el edoxabán fue elegido como el DOAC preferido por el NHS England porque el fabricante "ofrecía el descuento más significativo para su producto" [7]. Sin embargo, la cuantía del descuento sigue siendo confidencial y no está abierta al escrutinio público. Tampoco está claro si se ha tenido en cuenta la carga de trabajo adicional para médicos, farmacéuticos y enfermeros, y su impacto en los pacientes. No hemos visto ningún análisis de los costes globales de la sustitución terapéutica por edoxaban. La situación se complica aún más por las fechas de expiración de las patentes de los DOAC. Edoxaban tiene la patente más larga, lo que plantea la posibilidad de que los médicos de cabecera tengan que repetir el proceso cuando esté disponible una versión genérica más barata de uno de los otros DOAC. También es el único DOAC para el que no existe un producto autorizado que pueda revertir sus efectos.

Los DOAC son un grupo de fármacos complejos de administrar, con diferentes requisitos de dosificación en función del aclaramiento de creatinina, el peso corporal, la edad, la indicación subyacente y el tratamiento farmacológico concomitante del paciente. La guía proporcionada por el NHS England deja claro que la transferencia de personas de una marca diferente de DOAC a edoxaban debe hacerse "de una manera clínicamente apropiada y como resultado de una conversación y toma de decisiones compartida" [7]. Sin embargo, hay riesgos involucrados en la transferencia de pacientes entre medicamentos, y en el caso de fármacos como los anticoagulantes los riesgos son sin duda mucho mayores de lo que serían para un cambio entre inhibidores de la bomba de protones, sobre todo si repercute en la adherencia al tratamiento. Nos preocupa que haya poca evidencia para respaldar el cambio entre DOAC, así como la falta de transparencia en torno al precio con descuento del medicamento y los costes asociados a la gestión del proceso de sustitución terapéutica. En ausencia de una razón clínica de peso, parece poco justificado cambiar el tratamiento DOAC de un paciente basándose exclusivamente en el coste del producto.

Medicamentos Psiquiátricos

El número necesario para tratar con un fármaco psiquiátrico para beneficiar a un paciente es una ilusión

Peter C. Gøtzsche

Loco en América, 13 de diciembre de 2022

<https://www.madinamerica.com/2022/12/nnt-psychiatric-illusion/>

Cuando los médicos y los pacientes toman decisiones sobre medicamentos, puede ser útil saber cuántos pacientes necesitan ser tratados para beneficiar a uno de ellos. Si usted es un paciente y su médico le recomienda una estatina para prevenir ataques cardíacos, es posible que le digan que previene un ataque cardíaco cuando 200 personas con un riesgo similar al suyo la toman durante cinco años.

Esto significa que el número necesario a tratar (NNT) para beneficiar a un paciente es 200. Si le proporcionan esta información, es posible que se niegue a tomar la estatina. Tal vez ya probó una estatina y desarrolló debilidad muscular y dolor muscular [1] que le impidió caminar 18 hoyos de golf, como me dijo una vez un golfista. O tal vez eres tan mayor que crees que esta precaución adicional es innecesaria.

En psiquiatría, el número necesario de personas que hay que tratar con un fármaco psiquiátrico para beneficiar a un paciente es en gran medida una ilusión. Hay varias razones para esto, pero la más importante es que, prácticamente en el caso de todos los medicamentos psiquiátricos y situaciones clínicas, más pacientes se ven perjudicados que los que se benefician.

Los daños y los beneficios rara vez se miden en la misma escala, pero cuando los pacientes en un ensayo controlado con placebo deciden si vale la pena continuar en el ensayo, emiten un juicio sobre si los beneficios que perciben superan los daños. Mi grupo de investigación hizo un análisis de este tipo basado en informes de estudios clínicos que habíamos obtenido de los reguladores de medicamentos. Descubrimos que un 12 % más de pacientes abandonaron una píldora para la depresión que un placebo ($P < 0,00001$) [2].

Esto significa que no puede haber un NNT para las pastillas para la depresión, solo un número necesario para causar daño (NND). Nuestro metaanálisis mostró que este número es de aproximadamente 25.

Los psiquiatras constantemente le dicen al mundo cuán efectivos son sus medicamentos al referirse a los NNT. Técnicamente, el NNT se calcula como el inverso de la diferencia de beneficios. Si, por ejemplo, el 60 % ha mejorado con el fármaco y el 50 % con el placebo, $NNT = 1/(0,6-0,5) = 10$. Pero eso es solo matemática. Los datos de los que se derivan tales NNT son muy defectuosos.

Estos son los principales problemas:

1) El NNT prácticamente siempre se deriva de ensayos en los que los pacientes ya estaban en tratamiento antes de ser aleatorizados al fármaco o al placebo. Esto significa que muchos de los que cambiaron de un fármaco anterior a un placebo experimentarán síntomas de abstinencia, que los psiquiatras interpretan erróneamente como síntomas de enfermedad. Por lo tanto, la receta infalible en la industria farmacéutica es que si

daña a los pacientes en el grupo placebo, puede concluir que su medicamento funciona.

Cuando los mejores psiquiatras del Reino Unido en 2014 intentaron convencer a sus lectores de que las pastillas para la depresión son muy eficaces, afirmaron [3] que tienen un efecto impresionante sobre la recurrencia, con un NNT de alrededor de tres para prevenir una recurrencia. Pero estos ensayos no evaluaron la recurrencia sino los síntomas de abstinencia en el grupo de placebo. Como solo se necesitan dos pacientes para obtener uno con síntomas de abstinencia [4] cuando se suspende un medicamento, no puede existir un NNT para prevenir la recurrencia, solo un NND, que es dos.

2) Como los fármacos psiquiátricos tienen efectos adversos notorios, el cegamiento en los ensayos controlados con placebo es inadecuado, lo que tiende a exagerar el beneficio medido, ya que esa valoración es muy subjetiva.

3) Con mucho, la mayoría de los ensayos son patrocinados por la industria, y el fraude y otras manipulaciones [5] de los datos son muy frecuentes. Por lo tanto, no podemos confiar en los informes de ensayos publicados. Esto quedó muy claro después de que uno de mis estudiantes de doctorado y yo en 2010 abriéramos los archivos [6] en la Agencia Europea de Medicamentos después de presentar una queja ante el Defensor del Pueblo Europeo. Utilizando los informes de los estudios clínicos de los reguladores, recientemente demostramos que la fluoxetina en menores es insegura e ineficaz [7], en marcado contraste con las afirmaciones en los informes de ensayos publicados.

4) El NNT solo tiene en cuenta a aquellos pacientes que han mejorado en cierta medida. Si un número similar de pacientes se ha deteriorado, no puede haber NNT, ya que no hay beneficio. Por lo tanto, un fármaco totalmente inútil, que solo hace que la condición después del tratamiento sea más variable, de modo que más pacientes mejoren y más pacientes empeoren que en el grupo placebo, parecerá efectivo según el NNT.

5) El NNT abre la puerta a un sesgo adicional. Si el límite elegido para la mejora no aporta el resultado deseado, se pueden probar otros límites hasta que los datos confiesen bajo tortura. Tales manipulaciones de datos durante el análisis estadístico, donde los resultados preespecificados y los métodos estadísticos se cambian después de que los empleados de la empresa hayan visto los datos, son muy frecuentes.

En psiquiatría, el NNT es tan engañoso que debería abandonarse por completo. En su lugar, podríamos usar NND. Dado que las pastillas para la depresión dañan la vida sexual de aproximadamente la mitad de los pacientes, el NND es solo dos. Así, al no utilizar pastillas para la depresión, conservaremos la vida sexual normal en uno de cada dos pacientes que no tratamos.

Esto lleva a la conclusión de que el NNT en psiquiatría, si es que se usa, no debería significar el número necesario a tratar sino el número a tratar para preservar el bienestar de un paciente.

El razonamiento que he esbozado anteriormente se aplica a todos los medicamentos psiquiátricos.

Referencias

1. Demasi M. Do statins cause muscle aches? An independent analysis. Maryanne Demasi, 13 de septiembre de 2022. https://maryannedemasi.substack.com/p/do-statins-cause-muscle-aches?utm_source=email
2. Sharma, Tarang et al. 'Drop-out Rates in Placebo-controlled Trials of Antidepressant Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis Based on Clinical Study Reports'. 1 Jan. 2019 : 217 – 232.
3. Nutt DJ, Goodwin GM, Bhugra D, Fazel S, Lawrie S. Attacks on antidepressants: signs of deep-seated stigma? *Lancet Psychiatry*. 2014 Jul;1(2):102-4. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70232-9. Epub 2014 Jul 9. PMID: 26360560.
4. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addict Behav*. 2019 Oct;97:111-121. doi: 10.1016/j.addbeh.2018.08.027. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30292574.
5. *Deadly Psychiatry and Organized Denial*. By P. C. Gøtzsche. (Pp. 372; ISBN: 978-87-7159-623-6 Soft cover) Copenhagen: People's Press, 2015
6. Demasi M. Despite progress in data transparency, the FDA still keeps its data secret. Maryanne Demasi, 10 de noviembre de 2022. https://maryannedemasi.substack.com/p/despite-progress-in-data-transparency?utm_source=post-email-title&publication_id=1044435&post_id=83655106&isFreemail=true&utm_medium=email
7. Gøtzsche PC. Fluoxetine in children and adolescents with depression is unsafe and ineffective, 8 de noviembre de 2022. Institute for Scientific Freedom. <https://www.scientificfreedom.dk/2022/11/08/fluoxetine-in-children-and-adolescents-with-depression-is-unsafe-and-ineffective/>

Intervenciones para ayudar a los pacientes a abandonar los fármacos para la depresión: revisión sistemática

(Interventions to help patients withdraw from depression drugs: systematic review)

Peter C. Gøtzsche, Maryanne Demasi

medRxiv 2023.03.13.23287182; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.03.13.23287182>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.03.13.23287182v1> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: deprescribir, retirar antidepressivos, síndrome de abstinencia, recaída en la depresión, suspender el tratamiento antidepressivo

Antecedentes. Los antidepressivos pueden ser difíciles de abandonar por los síntomas de abstinencia. Para ayudar a los pacientes a irlos retirando de forma segura hay que hacer una reducción gradual y ofrecer apoyo. Se revisaron las tasas de éxito de su retirada, como resultado de cualquier intervención, y los efectos sobre las tasas de recaída/recurrencia, la gravedad de los síntomas, la calidad de vida y los síntomas de abstinencia.

Métodos. Revisión sistemática basada en búsquedas en PubMed y Embase (última búsqueda el 4 de octubre de 2022) de ensayos aleatorios con uno o más brazos de tratamiento dirigidos a ayudar a los pacientes a ir abandonando un fármaco para la depresión, independientemente de la indicación del tratamiento. Se calcularon las tasas de éxito media y mediana, y la diferencia de riesgo de recaída depresiva al interrumpir o continuar con los fármacos para la depresión.

Terapia cognitivo-conductual vs. condiciones de control, otras psicoterapias, farmacoterapias y tratamiento combinado para la depresión: un metaanálisis completo que incluye 409 ensayos clínicos con 52.702 pacientes.

(Cognitive behavior therapy vs. control conditions, other psychotherapies, pharmacotherapies and combined treatment for depression: a comprehensive meta-analysis including 409 trials with 52,702 patients.)

Cuijpers P, Miguel C, Harrer M, Plessen CY, Ciharova M, Ebert D, Karyotaki, E.

World Psychiatry, 2023; 22: 105-115. <https://doi.org/10.1002/wps.21069> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: depresión, terapias para la depresión, terapia cognitiva para la depresión, farmacoterapia en psiquiatría

Resumen

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es, por mucho, el tipo de tratamiento psicológico para la depresión más estudiado y se recomienda en la mayoría de las guías de tratamiento. Sin

Resultados. Se incluyeron 13 estudios (2.085 participantes). Tres compararon dos intervenciones de retirada y diez compararon la interrupción del fármaco frente a la continuación. Las tasas de éxito variaron enormemente entre los ensayos (9% a 80%), con una media ponderada del 47% (intervalo de confianza del 95%: 38% a 57%) y una mediana del 50% (rango intercuartílico: 29% a 65%). Una metarregresión mostró que la duración de la disminución progresiva era altamente predictiva del riesgo de recaída ($p = 0,00001$). Todos los estudios revisados confundieron los síntomas de abstinencia con la recaída; no utilizaron una reducción hiperbólica; retiraron el fármaco para la depresión demasiado rápido de forma lineal; y lo suspendieron por completo cuando la ocupación del receptor seguía siendo alta.

Conclusiones. Es probable que la proporción real de pacientes que toman fármacos para la depresión y que pueden suspenderlos de forma segura sin recaída sea considerablemente mayor que el 50% que encontramos.

embargo, ningún metaanálisis reciente ha integrado los resultados de ensayos clínicos aleatorizados que analizan sus efectos, y su eficacia sigue siendo incierta, en comparación con otras psicoterapias, farmacoterapias y tratamientos combinados para la depresión.

Se realizaron búsquedas en PubMed, PsycINFO, la base de datos de Embase y la Biblioteca Cochrane para identificar estudios sobre la TCC, y se separaron los ensayos clínicos incluidos en varios subconjuntos para realizar metaanálisis de efectos aleatorios.

Se incluyeron 409 ensayos clínicos (518 comparaciones) con 52.702 pacientes, realizando así el mayor metaanálisis hecho hasta la fecha sobre un tipo específico de psicoterapia para un trastorno mental. Se observó que la calidad de los ensayos mejoró significativamente con el tiempo (con un número creciente de ensayos con bajo riesgo de sesgo, menos grupos control compuestos por pacientes en lista de espera y tamaños de muestra más grandes). La TCC tuvo efectos de moderados a grandes, en comparación con las terapias control como la atención habitual y la lista de espera ($g=0,79$; IC del 95%: 0,70-0,89), que se mantuvieron similares en los análisis de sensibilidad y que siguieron siendo significativos a los 6 y 12 meses de seguimiento. No hubo reducción del tamaño del efecto de la TCC según el año de publicación (<2001 vs. 2001-2010 vs. >2011).

La TCC fue significativamente más efectiva que otras psicoterapias, pero la diferencia fue pequeña ($g=0,06$; IC del

95%: 0-0,12) y dejó de ser significativa en la mayoría de los análisis de sensibilidad. Los efectos de la TCC no difirieron significativamente de los de las farmacoterapias a corto plazo, pero fueron significativamente mayores a los 6 y 12 meses de seguimiento ($g=0,34$; IC del 95%: 0,09-0,58), aunque el número de ensayos clínicos fue pequeño, y la diferencia no fue significativa en todos los análisis de sensibilidad.

El tratamiento combinado fue más efectivo que las farmacoterapias a corto plazo ($g=0,51$; IC del 95%: 0,19-0,84) y a largo plazo ($g=0,32$; IC del 95%: 0,09-0,55), pero no fue más efectivo que la TCC en ninguna de las referencias temporales. La TCC también fue eficaz como intervención de autoayuda no guiada ($g=0,45$; IC del 95%: 0,31-0,60), en entornos institucionales ($g=0,65$; IC del 95%: 0,21-1,08), y en niños y adolescentes ($g=0,41$; IC del 95%: 0,25-0,57).

Podemos concluir que la eficacia de la TCC en la depresión está documentada en diferentes formatos, edades, grupos meta y contextos. Sin embargo, la superioridad de la TCC sobre otras psicoterapias para la depresión no emerge de forma clara con este metaanálisis. La TCC parece ser tan eficaz como las farmacoterapias a corto plazo, pero más eficaz a plazos más largos.

Síntomas de psicosis inducidos por medicamentos, incluyendo alucinaciones

(Drug-Induced Psychotic Symptoms, Including Hallucinations)

Worst Pills, Best Pills. noviembre de 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: síndrome psicótico, alucinaciones, psicotrópicos, trastorno psiquiátrico, trastorno bipolar, antidepresivo, anticonvulsivo, benzodiacepinas, somníferos, opiáceos, Parkinson, trastorno de atención por hiperactividad, esteroides, antibióticos, antivirales

La psicosis es un trastorno mental en el que una persona pierde cierto contacto con la realidad [1]. Los síntomas típicos de la psicosis incluyen alucinaciones (por ejemplo, ver, oír u oler cosas que en realidad no están presentes), delirios (creencias falsas fuertemente arraigadas que no son típicas del entorno cultural o religioso de una persona) y pensamientos desorganizados [2]. Estos síntomas pueden ser inquietantes tanto para los pacientes que los experimentan como para sus seres queridos, y pueden conducir a autolesiones o comportamientos que dañen a otras personas.

La psicosis suele estar causada por trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y ciertas formas de depresión mayor [3]. Las psicosis también pueden estar causadas por enfermedades hepáticas o renales graves; ciertas infecciones, como la sífilis en fase avanzada y la infección cerebral por herpes simple; enfermedades inflamatorias, como el lupus eritematoso sistémico; enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Alzheimer; el consumo excesivo de alcohol; y trastornos por el uso de sustancias que involucren a opiáceos o estimulantes [4].

Cabe destacar que numerosos medicamentos de venta con receta y algunos de venta libre pueden causar síntomas psicóticos, incluyendo las alucinaciones. En general, estos fármacos pueden dividirse en dos categorías: medicamentos psicotrópicos/neurológicos (aquellos que actúan principalmente

afectando al funcionamiento del cerebro y, en la mayoría de los casos, pueden provocar cambios en el estado de ánimo, estado de la conciencia, los pensamientos, los sentimientos, el comportamiento o la percepción del dolor) y medicamentos no psicotrópicos (aquellos que no actúan principalmente afectando al funcionamiento del cerebro).

Medicamentos psicotrópicos/neurológicos

La lista de fármacos psicotrópicos/neurológicos que pueden causar síntomas psicóticos es extensa e incluye diversos antidepresivos, anticonvulsivos, benzodiacepinas, medicamentos para el insomnio, analgésicos opiáceos, medicamentos para la enfermedad de Parkinson y estimulantes [5-7]. En el Cuadro 1 que aparece a continuación se enumeran ejemplos de dichos fármacos; tenga en cuenta que este cuadro no es exhaustivo.

En particular, los síntomas psicóticos causados por las benzodiacepinas son más probables si los fármacos se interrumpen abruptamente, lo que puede desencadenar síntomas del síndrome de abstinencia [8].

Medicamentos no psicotrópicos

La lista de medicamentos no psicotrópicos que pueden causar síntomas psicóticos (como alucinaciones), incluye ciertos esteroides anabólicos (sobre todo si se abusa de ellos); antibióticos; antivirales; corticosteroides o glucocorticoides sistémicos (orales o intravenosos); medicamentos para la tos y el resfriado; medicamentos para cardiopatías e hipertensión — incluyendo los medicamentos para alteraciones del ritmo cardíaco, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes y digoxina (Lanoxin)—; medicamentos para la

malaria; y antagonistas H2, que se utilizan para tratar la acidez estomacal y otras enfermedades relacionados con los jugos

gástricos [9,10]. En el Cuadro 2, se enumeran ejemplos de estos fármacos; tenga en cuenta que este cuadro no es exhaustivo.

Cuadro 1. Ejemplos de medicamentos psicotrópicos/neurológicos orales que pueden inducir psicosis

Categoría del medicamento	Nombre genérico del medicamento (Marca[s])
Antidepresivos	<p>Tricíclico: amitriptilina (solo genérico)* amoxapina (solo genérico)* desipramina (Norpramin)** doxepina (Silenor)* imipramina (Tofranil)* nortriptilina (Pamelor)**</p> <p>Otros bupropion (Aplenzin, Forfivo XL, Wellbutrin)**</p>
Anticonvulsivos	carbamazepina (Carbatrol, Epitol, Equetro, Tegretol, Teril) levetiracetam (Elepsia XR, Keppra, Spritam) fenitoína (Dilantin) zonisamida (Zonegran)
Benzodiazepinas	clordiazepóxido (Librax, † Librium)* diazepam (Valium)* flurazepam (solo genérico)* lorazepam (Ativan, Loreev XR)* oxazepam (solo genérico)* temazepam (Restoril)* triazolam (Halcion)*
Somníferos	zaleplon (Sonata)* zolpidem (Ambien, Edluar, Zolpimist)*
Opiáceos	codeína (Fioricet with codeine, † Trezix, † Triacin-C† y otros)** hidrocodona (Anexsia, † Apadaz, † Hycodan, † Hysingla ER) hidromorfona (Dilaudid) metadona (Methadose)** oxicodona (Oxycontin, Percocet, † Percodan, † Roxicodone, Xtampza ER y otros)**
Medicamentos para la enfermedad de Parkinson	amantadina (Gocovri, Osmolex ER) benztropina (solo genérico)* bromocriptina (Cycloset, Parlodel)** levodopa (Dhivy, † Rytary, † Sinemet, † Stalevo†) pramipexole (Mirapex ER)** selegilina (Zelapar†)**
Estimulantes para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad	anfetamina (Adderall, † Adzenys XR-ODT, Evekeo, Mydayis† y otros)** metanfetamina (Desoxyn)** metilfenidato (Aptensio XR, Concerta, Daytrana, Ritalin y otros)**

† Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos fueron excluidos.

*Designado como *Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills Noticias*

**Designado como *No Usar por Worst Pills, Best Pills Noticias*

Cuadro 2. Ejemplos de medicamentos no psicotrópicos orales que pueden inducir psicosis

Categoría del medicamento	Nombre genérico del medicamento (Marca[s])
Esteroides anabólicos	metiltestosterona (Android 25)** testosterona (Jatenzo, Kyzatrex, Tlando)*
Antibióticos	claritromicina (Biaxin XL, Voquezna Triple Pak†)** linezolid (Zyvox) moxifloxacino (solo genérico)*
Antivirales	abacavir (Epzicom,† Triumeq,† Trizivir,† Ziagen) aciclovir (Sitavig, Zovirax) efavirenz (Atripla,† Sustiva, Symfi†) nevirapina (Viramune)
Corticosteroides	dexametasona (Dexamethasone Intensol, Hemady) metilprednisolona (Medrol) prednisolona (Orapred ODT, Pediapred, Prelone) prednisona (Rayos)
Medicamentos para la tos	dextrometorfano (Bromfed-DM,† Delsym, Mucinex DM,† Promethazine DM†)*
Medicamentos para enfermedades cardiovasculares	Medicamentos para las alteraciones del ritmo cardíaco disopiramida (Norpace)** propafenona (Rythmol Sr) quinidina (solo genérico)** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina benazepril (Lotensin,** Lotensin HCT,†*** Lotrel†*) captopril (solo genérico)** enalapril (Epaned, Vaseretic,† Vasotec)** lisinopril (Prinivil, Qbrelis, Zestoretic,† Zestril)** moexipril (solo genérico)** quinapril (Accupril, Accuretic†)** ramipril (Altace)** Betabloqueantes atenolol (Tenoretic,† Tenormin) carvedilol (Coreg) metoprolol (Kaspargo Sprinkle, Lopressor, Lopressor HCT,† Toprol-XL) nadolol (Corgard) propranolol (Hemangeol, Inderal LA, Innopran XL) timolol (solo genérico) Otro digoxina (Lanoxin)
Medicamentos para la malaria	cloroquina (solo genérico)** mefloquina (solo genérico)
Antagonista H2	cimetidina (Tagamet HB) famotidina (Duexis,† Pepcid AC, Pepcid Complete†)

† Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos fueron excluidos.

*Designado como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills Noticias

**Designado como No Usar por Worst Pills, Best Pills Noticias

Qué hacer

Si usted o un ser querido experimentan síntomas psicóticos como alucinaciones o delirios, revise todos sus medicamentos —o los de su ser querido— con un médico para determinar si alguno de ellos puede estar contribuyendo a estos síntomas. No deje de tomar ningún medicamento recetado sin hablar antes con su médico. Tenga en cuenta que otros medicamentos no enumerados en este artículo podrían causar síntomas psicóticos.

Referencias

- National Institute of Mental Health. RAISE questions and answers. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/raise/raise-questions-and-answers>. Accessed September 7, 2022.
- Marder S. Psychosis in adults: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. *UpToDate*. April 14, 2022.
- Ibid*.

4. *Ibid*.

- Pelak VS. Approach to the patient with visual hallucinations. *UpToDate*. March 29, 2019.
- Marder S. Psychosis in adults: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. *UpToDate*. April 14, 2022.
- Gunja N. In the Zzz zone: The effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol*. 2013;9(2):163-171.
- Marder S. Psychosis in adults: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. *UpToDate*. April 14, 2022.
- Pelak VS. Approach to the patient with visual hallucinations. *UpToDate*. March 29, 2019.
- Marder S. Psychosis in adults: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. *UpToDate*. April 14, 2022.

Eficacia, seguridad y tolerabilidad de los antidepresivos para tratar el dolor en adultos: resumen de revisiones sistemáticas
(*Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews*)

Ferreira GE, Abdel-Shaheed C, Underwood M, et al .

BMJ 2023;380:e072415

<https://www.bmj.com/content/380/bmj-2022-072415> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: analgesia, tratamiento del dolor crónico, cefalea, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, dolor neuropático, dolor postoperatorio

Resumen

Objetivo. Proporcionar una visión global de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los antidepresivos para tratar el dolor, según la patología.

Diseño. Resumen de revisiones sistemáticas.

Fuentes de datos. PubMed, Embase, PsycINFO y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) desde el inicio hasta el 20 de junio de 2022.

Criterios de elegibilidad para la selección de estudios.

Revisiones sistemáticas que compararon a un antidepresivo con placebo en el tratamiento de cualquier dolor en adultos.

Extracción y síntesis de datos. Dos revisores extrajeron los datos de forma independiente. La medida de resultado principal fue el dolor; para la cefalea fue la frecuencia de cefaleas. Los variables continuas para medir el dolor se convirtieron en una escala de 0 (ningún dolor) a 100 (peor dolor) y se presentaron como diferencias de medias (intervalos de confianza del 95%). Los resultados dicotómicos se presentaron como cocientes de riesgos (intervalos de confianza del 95%). Los datos se extrajeron a partir del punto temporal más cercano al final del tratamiento. Cuando el final del tratamiento fue demasiado variable entre los ensayos incluidos en una revisión, los datos se extrajeron del resultado o punto temporal con el mayor número de ensayos y participantes. Los resultados secundarios fueron la seguridad y la tolerabilidad (abandonos debidos a acontecimientos adversos). Los resultados de cada comparación se clasificaron como eficaces, no eficaces o no concluyentes. La certeza de la evidencia se evaluó con GRADE.

Resultados. Se incluyeron 26 revisiones (156 ensayos únicos y >25.000 participantes). Estas revisiones informaron sobre la eficacia de ocho clases de antidepresivos que cubrían 22 tipos de dolor (42 comparaciones distintas). Ninguna revisión aportó

pruebas de alta certeza sobre la eficacia de los antidepresivos para el dolor en ninguna afección. Se encontraron 11 comparaciones (nueve afecciones) en las que los antidepresivos fueron eficaces, cuatro con pruebas de certeza moderada: inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) para el dolor de espalda (diferencia de medias -5.3, intervalo de confianza del 95%: -7,3 a -3,3), dolor postoperatorio (-7,3, -12,9 a -1,7), dolor neuropático (-6,8, -8,7 a -4,8) y fibromialgia (cociente de riesgos 1,4, intervalo de confianza del 95%: 1,3 a 1,6). Para las otras 31 comparaciones, los antidepresivos no fueron eficaces (cinco comparaciones) o la evidencia no fue concluyente (26 comparaciones).

Conclusiones. Se encontraron pruebas de la eficacia de los antidepresivos en 11 de las 42 comparaciones incluidas en este resumen de revisiones sistemáticas: siete de las 11 comparaciones investigaron la eficacia de los IRSN. En las otras 31 comparaciones, los antidepresivos no fueron eficaces o la evidencia sobre su eficacia no fueron concluyentes. Los resultados sugieren que hay que utilizar estrategias más matizadas al prescribir antidepresivos para tratar el dolor.

Registro de revisión sistemática PROSPERO CRD42022311073.

Nota de Salud y Fármacos: antes de prescribir antidepresivos para tratar el dolor hay que tener en cuenta que aun cuando los antidepresivos parecen aminorar algunos tipos de dolor crónico, la evidencia no fue de gran calidad en ninguno de los casos. Por lo que no se recomienda el uso de antidepresivos para tratar el dolor crónico, sobre todo si se tiene en cuenta que la retirada de estos medicamentos no siempre es fácil, por los síntomas de abstinencia.

El BMJ publicó una editorial [1] que discute las opciones para tratar el dolor, incluyendo intervenciones no farmacológicas, y el tipo de relación que se debería establecer entre los médicos tratantes y los pacientes.

Referencia

1. Stannard C, Wilkinson C. Rethinking use of medicines for chronic pain. BMJ 2023; 380:170 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.p170> (Published 01 February 2023)

El uso del psicotrópico duloxetina (Cymbalta, Drizalma Sprinkle) en pacientes con artritis no añade ningún beneficio para el alivio del dolor, según un estudio (*No Added Pain-Relief Benefit with Use of the Psychotropic Drug Duloxetine -Cymbalta, Drizalma, Sprinkle- in Osteoarthritis Patients, Study Shows*)

Worst Pills, Best Pills, octubre de 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: tratamiento del dolor, analgésicos, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y de la norepinefrina, dolor musculoesquelético. Neuropatía diabética, fibromialgia

La artritis es la enfermedad articular más frecuente en EE UU; acaba provocando dolor crónico y discapacidad, especialmente entre adultos mayores [1]. Se caracteriza por una inflamación

progresiva y cambios patológicos en el tejido articular, incluyendo el hueso y el cartílago [2].

El tratamiento no quirúrgico de la artritis de rodilla y cadera incluye el alivio del dolor mediante el uso de tratamientos no farmacológicos y farmacológicos [3]. Las estrategias no farmacológicas incluyen el ejercicio y la fisioterapia, así como la pérdida de peso, si es necesario. Las estrategias farmacológicas incluyen analgésicos, principalmente paracetamol (Tylenol) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ibuprofeno (Advil, Midol Liquid Gels, Motrin IB, TAB-Profen) y el naproxeno (Aleve, Anaprox DS, EC-Naprosyn, Naprelan, Naprosyn). Sin embargo, el uso a largo plazo de estos últimos medicamentos se asocia a efectos adversos. Por ejemplo, los AINE pueden causar úlceras y sangrados gastrointestinales, daño renal y un mayor riesgo de ataques cardíacos o derrame cerebral.

En 2010, la FDA aprobó un medicamento de administración oral, la duloxetina (Cymbalta, Drizalma Sprinkle) —un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y de la norepinefrina— para el tratamiento del dolor musculoesquelético crónico (incluido el dolor debido a la artritis) en adultos [4,5]. Esta aprobación se basó en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo de 13 semanas de duración, en sujetos con artritis de rodilla, que fueron atendidos en clínicas especializadas [6,7]. Anteriormente, la agencia había aprobado la duloxetina para el tratamiento de la depresión mayor, el trastorno de ansiedad generalizada, el dolor debido a neuropatía diabética y la fibromialgia.

A modo de contraste, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) rechazó al fármaco como tratamiento para el dolor somático (incluido el dolor debido a la artritis), diciendo que había evidencia insuficiente de que los beneficios de la duloxetina compensaran sus riesgos [8,9].

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen está de acuerdo con la EMA, y ha designado a la duloxetina como fármaco "No Usar" para tratar cualquier tipo de dolor musculoesquelético en adultos. También hemos designado al fármaco como "No Usar" para todas las demás indicaciones aprobadas, porque no ofrece ningún beneficio sobre otras opciones de tratamiento disponibles, y se asocia con riesgos de efectos adversos graves bien conocidos —como niveles bajos de sodio en la sangre, lesiones hepáticas potencialmente mortales, desmayos, caídas y reacciones cutáneas graves— que son mayores que los de los medicamentos alternativos [10-12].

Los resultados de un nuevo estudio apoyan nuestra postura en contra del uso de duloxetina en pacientes con artritis, pues no demostró beneficio alguno al añadirlo a la atención habitual de los pacientes con dolor crónico por artritis de cadera o rodilla en entornos de atención primaria. Este estudio fue financiado por el gobierno holandés y publicado en la edición de mayo de 2022 de la revista *Arthritis and Rheumatology*.

El nuevo estudio [13]

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado "pragmático" que reclutó a sus sujetos en consultorios de médicos de atención primaria en los Países Bajos. Los sujetos —adultos con artritis de cadera o rodilla documentada—, declaraban tener dolor articular la mayoría de los días de los últimos tres meses, pero no

respondían suficientemente al paracetamol ni a los AINE, y habían presentado previamente efectos adversos relacionados con los AINE o contraindicaciones para el uso de estos medicamentos. Tampoco tenían contraindicaciones para el uso de duloxetina y no tomaban antidepresivos ni medicamentos para el dolor neuropático.

En total, 132 sujetos participaron en el ensayo: 66 fueron aleatorizados para recibir una dosis diaria de duloxetina (además de la atención habitual), y 66 fueron aleatorizados para recibir únicamente la atención habitual. La atención habitual consistió en educación, recomendaciones nutricionales y otros estilos de vida, fisioterapia y analgésicos, así como la posibilidad de recibir inyecciones intraarticulares (dentro de las articulaciones) de esteroides, en caso necesario. El estudio fue abierto; los sujetos y sus médicos, así como el equipo de investigación in situ, no estaban cegados a la asignación aleatoria del tratamiento con duloxetina. Únicamente los investigadores estaban cegados a esa información.

No hubo diferencias clínicamente relevantes ni estadísticamente significativas en las puntuaciones de dolor (medidas mediante un cuestionario llamado Índice de Osteoartritis de las Universidades Western Ontario y McMaster o WOMAC) entre los sujetos de ambos grupos, a los tres y 12 meses de seguimiento. Tampoco se observaron efectos beneficiosos de la duloxetina en el 47% de los sujetos que presentaban síntomas de dolor centralmente sensibilizado —probablemente como resultado de estímulos perjudiciales, repetidos o prolongados (como una lesión), detectados por ciertos receptores en el cuerpo—, el cual fue evaluado con otro cuestionario estandarizado para medir el dolor.

Más sujetos del grupo tratado con duloxetina fueron remitidos a cirujanos ortopédicos — y cinco sujetos recibieron una prótesis total de rodilla o cadera—, en comparación con ninguno del grupo de atención habitual tras 12 meses de seguimiento. En cambio, nueve sujetos del grupo que recibió solo atención habitual recibieron inyecciones intraarticulares de esteroides, en comparación con tres sujetos del grupo tratado con duloxetina.

Según el protocolo del estudio, los sujetos asignados al azar para tomar duloxetina que no experimentaron mejoría en el dolor o presentaron efectos adversos intolerables relacionados con el medicamento suspendieron su uso gradualmente después de tres meses. Como resultado, el 65% de los sujetos del grupo de duloxetina interrumpieron el fármaco (la mayoría después de tres meses de uso) debido a efectos adversos (49%), falta de beneficio (24%) o ambos (18%). El estreñimiento, la sudoración excesiva, las náuseas, la pérdida de peso y los bostezos fueron significativamente más frecuentes entre los sujetos del grupo tratado con duloxetina.

Los investigadores destacaron algunas fortalezas de su estudio. En primer lugar, se incluyeron sujetos con artritis de más edad que llevaban varios años experimentando síntomas relacionados y presentaban más enfermedades que los participantes en estudios anteriores. En segundo lugar, solo se incluyeron sujetos que respondieron mal al tratamiento farmacológico de primera línea, algo poco frecuente en los ensayos clínicos previos. En tercer lugar, el estudio realizó un seguimiento de los sujetos durante un año, un período considerablemente más largo que el de otros ensayos. Sin embargo, los investigadores señalaron que

hay que seguir estudiando la duloxetina en pacientes con dolor centralizado (mediante pruebas cuantitativas sensoriales) para poder descartar cualquier posible beneficio del medicamento en estos pacientes, con la misma certeza con la que lo establecieron para los sujetos del estudio en general.

En conclusión, no podemos recomendar el uso de duloxetina en pacientes con artritis —incluyendo a aquellos con dolor centralizado—, hasta que futuros estudios demuestren que el uso de este medicamento aporta beneficios claros.

Qué hacer

Si padece artritis, intente perder peso, si es necesario, y recurra a un programa personalizado a largo plazo de fisioterapia, ejercicio o tai chi, ya que los estudios demuestran que estos tratamientos pueden ser eficaces [14-17].

No tome duloxetina para aliviar el dolor relacionado con la artritis. Si está tomando este medicamento, no lo interrumpa súbitamente sin consultar a su médico para evitar los síntomas de abstinencia [18].

Evite los analgésicos opiáceos porque su eficacia para calmar el dolor artrítico es limitada y tienen importantes efectos adversos, como adicción, depresión respiratoria y somnolencia [19]. Según el boletín de Worst Pills, Best Pills News de mayo de 2022, se desaconseja el uso de inyecciones intraarticulares de esteroides en las caderas —especialmente en dosis altas—, porque podrían estar asociadas con un alto riesgo de desarrollar una enfermedad rápidamente destructiva de la cadera [20].

Notifique todos los efectos adversos graves relacionados con el uso de la duloxetina u otros medicamentos al programa de notificación de efectos adversos MedWatch de la FDA, visitando <http://www.fda.gov/MedWatch> o llamando al 800-FDA-1088.

Referencias

- Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med.* 2010;26(3):355-369.
- Katz JN, Arant KR, Loese RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. *JAMA.* 2021;325(6):568-578.
- Ibid.*
- Eli Lilly and Company. Label: duloxetine (CYMBALTA). July 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021427s056lbl.pdf. Accessed August 3, 2022.
- Eli Lilly and Company. News release: FDA approves Cymbalta for the management of chronic musculoskeletal pain. November 4, 2010. <https://investor.lilly.com/static-files/c5a45faf-219c-4899-ad6b-d453c918ad8e>. Accessed August 3, 2022.
- Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract.* 2011;11(1):33-41.
- Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain.* 2009;146(3):253-260.
- European Medicines Agency. Human medicine European public assessment reports - product information: duloxetine (CYMBALTA). December 21, 2021. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cymbalta-epar-product-information_en.pdf. Accessed August 3, 2022.
- European Medicines Agency. Questions and answers: Refusal of a change to the marketing authorisation for Aricclaim, Cymbalta and Xeristar (duloxetine). July 21, 2010. https://www.ema.europa.eu/documents/smop/questions-answers-refusal-change-marketing-authorisation-aricclaim-cymbalta-xeristar_en.pdf. Accessed August 3, 2022.
- Eli Lilly and Company. Label: duloxetine (CYMBALTA). July 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021427s056lbl.pdf. Accessed August 3, 2022.
- Do not use: Duloxetine (CYMBALTA). June 2012. *Worst Pills, Best Pills News.* <https://www.worstpills.org/newsletters/view/795>. Accessed August 3, 2022.
- Duloxetine. Also avoid its use in recurrent depression. *Prescribe Int.* 2010;19(111):280.
- van den Driest JJ, Schiphof D, Koffeman AR, et al. No added value of duloxetine in patients with chronic pain due to hip or knee osteoarthritis: A cluster-randomized trial. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(5):818-828.
- Katz JN, Arant KR, Loese RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis. A review. *JAMA.* 2021;325(6):568-578.
- Gay C, Chabaud A, Guilley E, Coudeyre E. Educating patients about the benefits of physical activity and exercise for their hip and knee osteoarthritis. Systematic literature review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016;59(3):174-183.
- Nguyen C, Lefèvre-Colau MM, Poiraudou S, Rannou F. Rehabilitation (exercise and strength training) and osteoarthritis: A critical narrative review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016;59(3):190-195.
- Svege I, Nordstletten L, Fernandes L, Risberg MA. Exercise therapy may postpone total hip replacement surgery in patients with hip osteoarthritis: A long-term follow-up of a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):164-169.
- Eli Lilly and Company. Label: duloxetine (CYMBALTA). September 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021427s056lbl.pdf. Accessed August 3, 2022.
- Katz JN, Arant KR, Loese RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis. A review. *JAMA.* 2021;325(6):568-578.
- Study links hip steroid injections to rapidly destructive hip disease. *Worst Pills, Best Pills News.* May 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1465>. Accessed August 3, 2022.

Las sobredosis y las crisis de salud mental son frecuentes mucho tiempo después de iniciar la reducción progresiva de opiáceos, según un estudio (*Overdose and Mental Health Crisis Common Long After Initiation of Opioid Tapering, Study Finds*)
Worst Pills, Best Pills. enero de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: opiáceos, deprescripción, morfina, codenian, oxycodona, narcóticos, OxyContin

Los opiáceos incluyen analgésicos de venta con receta (como la codeína [solo genéricos], la hidrocodona [Hysingla ER], la morfina [MS Contin], la oxycodona [Oxaydo, Oxycontin,

Roxicodone, Roxybond, Xtampza ER]), narcóticos sintéticos (como el fentanilo [Actiq, Fentora]) y la heroína, una droga ilegal [1].

Debido a los graves riesgos de los analgésicos opiáceos de venta con receta, como el trastorno por abuso, la adicción, la

sobredosis y la muerte, según la nueva guía de prescripción de opiáceos para el dolor, de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de 2022 [2] para el tratamiento de primera línea del dolor subagudo o crónico se deben utilizar terapias no farmacológicas y farmacológicas no opiáceas.

Debido a estas drogas, los estadounidenses han experimentado daños graves en tasas alarmantes. Por ejemplo, los opiáceos estuvieron implicados en el 75% de las 92.000 muertes (aproximadamente) por sobredosis de drogas, que ocurrieron en EE UU en 2020 [3].

Por lo tanto, además de optimizar los tratamientos no farmacológicos y no opiáceos para pacientes con dolor crónico, la guía de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de 2022 recomienda reducir gradualmente la dosis de opiáceos de venta con receta (disminución progresiva) o reducir y suspender estos fármacos entre los consumidores de opiáceos, a menos que los beneficios de su uso continuo compensen sus riesgos [4].

Ha habido numerosos informes de angustia psicológica, suicidio y dolor descontrolado, así como efectos adversos graves por

abstinencia (ver en el Cuadro una lista de síntomas relacionados) entre los pacientes que dependían físicamente de los analgésicos opiáceos y que tuvieron que interrumpir estos medicamentos repentinamente o disminuir su dosis rápidamente [5]. Esto provocó que, en 2019, la FDA advirtiera a los médicos que no interrumpieran repentinamente los analgésicos opiáceos de venta con receta, especialmente entre los consumidores que habían estado tomando estos medicamentos a largo plazo [6]. El Departamento de Salud y Servicios Humanos también publicó una guía sobre la reducción apropiada de la dosis o la interrupción de los analgésicos opiáceos que se consumen a largo plazo [7].

Pese a estas guías, un nuevo y completo estudio de EE UU aporta un relato que lleva a replantearse el problema por las consecuencias reales de la disminución progresiva de los opiáceos, que incluye mayores índices de sobredosis y crisis de salud mental que persisten durante el segundo año después de iniciar la reducción progresiva de opiáceos, entre los pacientes que han recibido una prescripción estable, a largo plazo y de dosis altas de estos medicamentos. El estudio fue realizado por investigadores de la Universidad de California, en Davis, y publicado en la edición de junio de 2022 del Journal of the American Medical Association (JAMA) Network Open.

Cuadro: Síntomas de abstinencia de opiáceos

Principales síntomas	Escalofríos, lagrimeo, dolores musculares, inquietud, secreción nasal, sudoración y bostezos.
Otros síntomas	Ansiedad; dolor de espalda o de articulaciones; dificultad para dormir; síntomas gastrointestinales (como cólicos abdominales, pérdida de apetito, náuseas, vómitos o diarrea); aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial o de la frecuencia respiratoria; irritabilidad; y debilidad.

El nuevo estudio JAMA Network Open [9]

A partir de una gran base de datos de facturas administrativas médicas y farmacéuticas de EE UU, pertenecientes a afiliados a seguros comerciales y Medicare Advantage, los investigadores identificaron una cohorte de 19.377 adultos sin cáncer que consumían opiáceos. A estos pacientes se les prescribieron dosis diarias altas y estables de opiáceos (definidas como 50 miligramos [mg] o más de morfina o sus equivalentes) durante al menos 12 meses (año de referencia) antes de someterse a la reducción gradual de estos medicamentos en un período posterior de siete meses entre 2008 y 2017. Durante el año de referencia, no había ningún registro que indicara que estos pacientes utilizaron buprenorfina (Butrans, Sublocade), que sirve para tratar la dependencia de opiáceos, a los pacientes terminales, o para cuidados prolongados en hospitales para enfermos terminales o residencias de ancianos.

Los investigadores definieron la reducción progresiva de opiáceos como la disminución de al menos un 15% de la dosis media diaria de opiáceos, con respecto a la dosis inicial. Posteriormente, identificaron las visitas a los servicios de urgencias o los ingresos hospitalarios por dos tipos de efectos adversos de interés: sobredosis, intoxicación etílica o abstinencia de fármacos (en adelante, sobredosis o abstinencia); y ansiedad, depresión, intento de suicidio o autolesiones intencionadas (en adelante, crisis de salud mental).

Dado que su estudio previo reveló un mayor riesgo de sobredosis y crisis de salud mental en el primer año tras la reducción de los opiáceos, que habían consumido a largo plazo y en dosis estables [10], los investigadores plantearon la hipótesis de que habría

menos riesgos de estos efectos adversos durante un período de seguimiento más largo después de reducir el consumo de opiáceos gradualmente.

Por lo tanto, en el nuevo estudio, los investigadores compararon el índice de efectos adversos en cada paciente en los 12 y 24 meses después de iniciar la reducción de opiáceos, con la tasa basal de estos efectos. Este método implicó que cada paciente sirviera como su "propio control" en la comparación de los efectos adversos antes y después de la reducción de opiáceos, lo que, junto con los ajustes estadísticos por las características diferentes entre los sujetos, ayudó a reducir el sesgo en el estudio.

Sin embargo, contrariamente a la hipótesis, el índice de visitas a urgencias o ingresos hospitalarios por sobredosis o síndrome de abstinencia aumentó en un 57% dentro de los 12 y 24 meses posteriores al inicio de la reducción de opiáceos, en comparación con el índice previo a la reducción.

Del mismo modo, el índice de visitas a urgencias o ingresos hospitalarios por crisis de salud mental aumentó en un 52% en los 12 y 24 meses posteriores al inicio de la reducción de opiáceos, en comparación con el índice previo a la reducción.

Entre los resultados del estudio, los índices de visitas a urgencias o ingresos hospitalarios fueron más elevados en los pacientes cuya dosis diaria inicial de opiáceos era superior a 300 mg equivalentes de morfina.

Los investigadores concluyeron que sus hallazgos respaldan un seguimiento cuidadoso y apoyo psicológico, durante al menos dos años, tras la reducción de opiáceos entre los consumidores que toman estos medicamentos a largo plazo, especialmente los que toman dosis más altas.

Qué hacer

Para controlar el dolor, recurra a terapias no farmacológicas y a medicamentos no opiáceos siempre que sea posible. Si tiene que tomar un opiáceo recetado para el dolor agudo, hable con su médico sobre la posibilidad de tomar la dosis efectiva más baja de algún opiáceo de liberación inmediata. Tenga en cuenta que el uso de estos medicamentos durante tres días o menos suele ser suficiente y que su uso durante más de siete días rara vez es necesario.

No tome medicamentos opiáceos para el dolor crónico —fuera del tratamiento activo del cáncer, los cuidados paliativos o terminales—, a menos que los beneficios de estos medicamentos superen sus riesgos y esté bajo el cuidado frecuente de un profesional de salud bien informado que tenga un plan para el aumento de la dosis y la disminución gradual de estos medicamentos [11].

Si consume opiáceos desde hace mucho tiempo, no los suspenda bruscamente sin hablar antes con su médico sobre cómo disminuir lentamente la dosis y cómo seguir controlando el dolor durante este proceso [12]. Aun cuando disminuya gradualmente la medicación opiácea, es posible que experimente síntomas de abstinencia (véase el Cuadro anterior). Póngase en contacto con su médico inmediatamente si experimenta cambios en su estado de ánimo o tiene pensamientos suicidas, síntomas del síndrome de abstinencia, o si el dolor empeora.

Referencias

1. National Institute on Drug Abuse. Opioids. <https://www.drugabuse.gov/drug-topics/opioids>. Accessed November 3, 2022.
2. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, et al. CDC clinical practice guideline for prescribing opioids for pain — United States, 2022. *MMWR Recomm Rep.* 2022;71(3):1-95.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Drug overdose. Death rate maps and graphs. June 2, 2022. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/deaths/index.html>. Accessed November 3, 2022.
4. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, et al. CDC clinical practice guideline for prescribing opioids for pain — United States, 2022. *MMWR Recomm Rep.* 2022;71(3):1-95. [URL](#)
5. Food and Drug Administration. FDA identifies harm reported from sudden discontinuation of opioid pain medicines and requires label changes to guide prescribers on gradual, individualized tapering. April 9, 2019. <https://www.fda.gov/media/122935/download>. Accessed November 3, 2022.
6. *Ibid.*
7. Department of Health and Human Services. HHS guide for clinicians on the appropriate dosage reduction or discontinuation of long-term opioid analgesics. October 2019. https://www.hhs.gov/opioids/sites/default/files/2019-10/Dosage_Reduction_Discontinuation.pdf. Accessed November 3, 2022.
8. Food and Drug Administration. FDA identifies harm reported from sudden discontinuation of opioid pain medicines and requires label changes to guide prescribers on gradual, individualized tapering. April 9, 2019. <https://www.fda.gov/media/122935/download>. Accessed November 3, 2022.
9. Fenton JJ, Magnan E, Tseregounis IE, et al. Long-term risk of overdose or mental health crisis after opioid dose tapering. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):E2216726.
10. Agnoli A, Xing G, Tancredi DJ, et al. Association of dose tapering with overdose or mental health crisis among patients prescribed long-term opioids. *JAMA.* 2021;326(5):411-419.
11. *Ibid.*
12. Food and Drug Administration. FDA identifies harm reported from sudden discontinuation of opioid pain medicines and requires label changes to guide prescribers on gradual, individualized tapering. April 9, 2019. <https://www.fda.gov/media/122935/download>. Accessed November 4, 2022.

Tratamientos Cuestionables: Artritis, Alzheimer, Leucemia en el embarazo

Para recuperar el estudio PRGF: un ensayo clínico aleatorizado sobre plasma rico en factores de crecimiento para la artritis de rodilla

(*Restoring Study PRGF: a randomized clinical trial on plasma rich in growth factors for knee osteoarthritis.*)
Saiz LC, Erviti J, Leache L. et al.

Trials 24, 37 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13063-022-07049-3> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: factores de crecimiento, ácido hialurónico, RIAT, PRGF, problemas de rodilla

Resumen

Antecedentes. En 2012 se publicó un ensayo clínico aleatorizado que evaluaba el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF, en inglés), en comparación con el ácido hialurónico, para la artritis de rodilla (ensayo patrocinador ID BTI-01-EC/07/ART). Tras acceder a materiales inéditos, se descubrieron evidencias de información errónea. De acuerdo con los principios de la iniciativa de recuperación de los ensayos clínicos invisibles y abandonados (Restoring Invisible and Abandoned Trials o RIAT), nos propusimos volver a analizar el estudio PRGF a partir de los materiales no publicados del ensayo clínico.

Métodos. El reanálisis fue posible principalmente a partir de dos documentos de estudio inéditos (el protocolo original del ensayo clínico y el informe final) obtenidos de los autores de la publicación original. Se hizo pública una llamada de atención, en la que se pedía a los autores que corrigieran la publicación original. Se abordó repetidamente al comité de ética implicado y se produjeron extensas discusiones con los autores. Al no haber llegado a un acuerdo para corregir el artículo, comenzamos con el proyecto de esta restauración. El reanálisis se centró en proporcionar análisis actualizados de eficacia y seguridad.

Resultados. La eficacia del PRGF (Plasma Rico en Factores de Crecimiento) no fue estadísticamente diferente a la del ácido hialurónico para ninguno de los resultados de eficacia primarios o secundarios especificados previamente. Para el criterio de valoración principal, el porcentaje de pacientes tratados con PRGF en comparación con ácido hialurónico, con una

disminución >40% en la puntuación de dolor de WOMAC (Índice de Osteoartritis de las Universidades Western Ontario y McMaster), fue un 5,4% mayor; intervalo de confianza (IC) del 95%: -10,4% a 21,3%; $p = 0,505$. Esto difiere de la publicación original que reportó un criterio de valoración primario no especificado (disminución >50% en la puntuación de dolor WOMAC), que fue un 14,1% mayor; IC del 95%: 0,5 a 27,6%; $p = 0,044$. Además, en contraste con la afirmación del artículo de que todos los acontecimientos adversos desaparecieron en 48 h, al menos dos pacientes en el grupo tratado con ácido hialurónico y cinco pacientes, en el grupo tratado con PRGF, notificaron acontecimientos adversos persistentes. También se observó que los conflictos de interés se habían revelado inadecuadamente en la publicación original.

Conclusiones. Este nuevo análisis del Estudio PRGF no encontró ningún beneficio clínica o estadísticamente significativo del PRGF, en comparación con el ácido hialurónico. La recuperación del Estudio PRGF muestra la necesidad urgente de introducir cambios importantes en las prácticas de notificación y supervisión de los ensayos clínicos. En el futuro, será necesario consultar oportunamente en todos los documentos de los ensayos clínicos para minimizar el riesgo de sesgo en la información. Del mismo modo, los comités de ética deben estar preparados para intervenir siempre que surja un caso de posible mala praxis.

Registro del ensayo. Este es un proyecto de recuperación de ensayos clínicos invisibles y abandonados, cuyo ensayo original fue aprobado y registrado el 19 de diciembre de 2007 por el Comité de Ética del País Vasco, España, como BTI-01-EC/07/ART.

Defensores de la medicina imploran a la FDA ante la percepción de que van a aprobar el Lecanemab

(*Medical advocate urges FDA against perceived "Done Deal" approval of Lecanemab*)

Public Citizen, 4 de enero de 2023

<https://www.citizen.org/news/medical-advocate-urges-fda-against-perceived-done-deal-approval-of-lecanemab/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)*

Tags: Alzheimer, lecanemab, Sidney Wolfe, balance riesgo-beneficio, ralentizar el deterioro de la cognición, ralentizar la evolución de la enfermedad, hemorragia cerebral, inflamación cerebral, encogimiento cerebral

El 4 de enero de 2023, Public Citizen pidió a la FDA, que esa semana no aprobara el lecanemab, desarrollado por Eisai Co. y Biogen Inc. para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, ya que el viernes es la fecha límite para la aprobación del fármaco.

En una carta enviada hoy por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen, el Dr. Sidney Wolfe, asesor principal, insta al

Dr. Robert Califf, comisionado de la FDA, y a la Dra. Patrizia Cavazzoni, directora del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos, a que pospongan la fecha límite del 6 de enero de 2023 que les impone la Ley de Tarifas de Usuarios de Medicamentos de Venta con Receta (*Prescription Drug User Fee Act* o PDUFA).

"Solicitamos un aplazamiento de la fecha de PDUFA para que el medicamento se pueda discutir antes de una reunión del comité asesor, en lugar de se perciba como otro trato cerrado entre Biogen y la FDA", escribió el Dr. Wolfe.

La carta señala que los investigadores del lecanemab han llegado a la conclusión de que se necesitan ensayos clínicos más largos para determinar su eficacia y seguridad en la etapa temprana de la enfermedad de Alzheimer, y ya se han producido tres muertes en sujetos tratados con lecanemab, que se cree que están relacionadas con el fármaco.

La carta llega tras un informe del Congreso en el que se criticó el proceso de aprobación de Aduhelm, el medicamento de Biogen para la enfermedad de Alzheimer. El Dr. Wolfe cita la aprobación del fármaco en junio de 2021, a pesar de la oposición casi unánime del comité asesor de la FDA.

"La aprobación acelerada de lecanemab programada por la FDA para este viernes, sin recibir ningún comentario por parte del comité asesor, demostraría que la agencia no está dispuesta o es incapaz de aprender del peor error de aprobación — aducanumab—, que he visto en 50 años de observar a la FDA", concluye la carta. "Parece que la alianza sin precedentes aducanumab FDA/Biogen sigue vigente".

Nota de Salud y Fármacos. La FDA aprobó el lecanemab sin convocar una reunión de su comité de expertos. Esto es lo que se sabe del medicamento (según Marianne Dimasi, 10 de enero de 2023 https://maryannedemasi.substack.com/p/alzheimers-drug-approval-raises-the?utm_source=substack&utm_medium=email):

¿Cuáles son los beneficios?

En el estudio clínico financiado por la industria y publicado en el New England Journal of Medicine, en el que participaron casi 1.800 personas con enfermedad de Alzheimer en fase inicial, se descubrió que el lecanemab podía ralentizar el deterioro de la cognición y las funciones en un 27% a los 18 meses, en comparación con el placebo.

Utilizaron una escala de "Valoración Clínica de Demencia" (CDR) para mostrar que los pacientes tratados con lecanemab perdían 1,21 puntos frente a 1,66 puntos en el grupo placebo, una diferencia de 0,45 puntos a favor del lecanemab.

Pero los expertos se preguntan si esta pequeña diferencia tendrá un impacto en cómo se siente realmente el paciente.

Madhav Thambisetty, neurólogo de la Universidad Johns Hopkins y del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento, afirmó: "El beneficio parece ser bastante pequeño, y no está claro hasta qué punto puede ser significativo para los pacientes".

De hecho, el estadístico de la FDA, el Dr. Tristan Massie, no estaba seguro de si "el efecto del tratamiento sobre el amiloide tiene una probabilidad razonable de predecir el cambio en el resultado clínico" y consideró que los resultados del estudio eran "exploratorios".

¿Cuáles son los daños?

Como médico que atiende a enfermos de Alzheimer, Thambisetty habló de los perjuicios del medicamento. "Estos pacientes pueden experimentar dolores de cabeza, caídas, confusión, alteraciones de la visión, y no está claro si los

pacientes serán capaces de notar beneficios evidentes en el día a día", dijo.

Los datos mostraron un aumento del riesgo de hemorragias e inflamación cerebrales, es decir, se presentaron anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide (ARIA) en 126 (14,0%) de los sujetos del grupo de lecanemab y solo en 69 (7,7%) de los sujetos del grupo de placebo.

Esto llevó a que la FDA incluyera una advertencia en el medicamento sobre el riesgo de inflamación y sangrado en el cerebro.

Los fabricantes de medicamentos también han recalcado que las personas portadoras de dos copias del gen APOE4 (el cual predispone a padecer Alzheimer) corren un riesgo especialmente "elevado de sufrir una hemorragia cerebral potencialmente mortal".

Se han notificado tres muertes de personas que tomaban lecanemab: un participante de 80 años en un ensayo clínico de fase 3 que sufrió una hemorragia intracraneal, una persona de 65 años que experimentó inflamación y sangrado cerebral, y una persona de 79 años que, al parecer, tuvo convulsiones y sangrado cerebral durante la fase abierta del ensayo.

Dos de las tres personas fallecidas tomaban anticoagulantes, y los expertos que analizaron los casos de muerte por lecanemab sugirieron que el uso de este tipo de medicamentos pudo agravar las fatales consecuencias.

La carrera investigadora de Furlini se ha centrado en la necesidad de educar y apoyar a los cuidadores de personas con enfermedades de tipo demencial.

"Lees la lista de efectos secundarios: puedes tener problemas para caminar, hinchazón cerebral, alteraciones visuales... Es decir, ¿qué estamos haciendo aquí?", se pregunta Furlini. "El paciente ya está confuso y está perdiendo su capacidad cognitiva. ¿Cómo le van a ayudar estos graves efectos secundarios? Va en contra de cualquier cuestión ética de lo que se quiere o se espera".

¿Qué hay sobre el encogimiento cerebral?

Thambisetty también ha expresado su preocupación por el "encogimiento cerebral" observado en los ensayos clínicos de participantes que toman lecanemab o aducanumab: el aumento de las dosis del fármaco se correlaciona con una disminución del volumen cerebral.

En un reciente artículo de opinión para STAT News Thambisetty escribió: "La observación de encogimiento cerebral es preocupante porque, a falta de pruebas convincentes que demuestren lo contrario, sugiere un posible deterioro de los cambios degenerativos en el cerebro de las personas con enfermedad de Alzheimer".

Los investigadores han explicado esta observación y afirman que la reducción del volumen cerebral se debe a la eliminación de la proteína amiloide del cerebro. Pero Thambisetty afirma que no hay suficiente evidencia empírica que respalde esta teoría.

En su lugar, señala un estudio australiano que calculó que la eliminación de la placa amiloide del cerebro era demasiado

pequeña como para respaldar una explicación plausible de la pérdida de volumen cerebral.

Evaluación de los criterios de clasificación de los medicamentos de uso durante el embarazo en distintos países.

(*Avaliação dos critérios de classificação de medicamentos para uso na gestação em diferentes países*).

Calazans Lima Rocha M, Rocha Cuzzuol B, de Souza Barcelos I, Oliveira Silva K.

Revista Saúde.Com, 2022;18(4). <https://doi.org/10.22481/rsc.v18i4.10204>

<https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/10204> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: medicamentos durante el embarazo, peligros de los medicamentos para el feto, teratogénica

Este estudio tiene como objetivo describir los criterios de clasificación de los medicamentos que se utilizan durante la gestación en diversos países, y abordar las herramientas de investigación en línea sobre los fármacos y sus efectos para la madre y el producto.

La investigación se clasifica como exploratoria y descriptiva con enfoque cualitativo. Los países se seleccionaron de acuerdo con la disponibilidad y calidad de la información publicada en artículos científicos, sitios web y documentos oficiales. En América se abordaron los datos de Estados Unidos, Canadá, Brasil y Argentina. En Oceanía, los de Australia y Nueva Zelanda. En Europa, los de Suecia, Reino Unido y Alemania. En Asia, se consiguió información de Bangladesh, India, Indonesia,

Maldivas, Nepal, China y Japón y, por último, de África se incluyeron los de Camerún y Angola.

Los sistemas más importantes de clasificación para evaluar los riesgos de los medicamentos son las de Estados Unidos, Australia y Suecia, que sirven de modelo para otros países. En Canadá se han identificado estudios que apuntan a una nueva categoría de riesgo, aunque está poco documentada. En el Reino Unido se informó una estrategia descriptiva para documentar los riesgos de usar medicamentos en las gestantes. Estudios realizados en Alemania también presentaron información descriptiva, además de utilizar colores para determinar los riesgos y mencionaron una clasificación por grupos de la que se habla poco. También se encontraron páginas electrónicas que facilitaron el acceso a los prospectos de los medicamentos, así como a información sobre las interacciones de los medicamentos con el organismo de la madre y el feto.

Metformina durante el embarazo: posible riesgo de malformaciones

Rev Prescrire 2022; 42 (469): 828-830

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: diabetes, medicamentos en el embarazo, ovario poliquístico, malformaciones congénitas

- Las mujeres toman metformina principalmente para el tratamiento de la diabetes o, más raramente, para el síndrome de ovario poliquístico. La metformina atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones plasmáticas en el feto al menos tan altas como las de la madre. La metformina no fue teratogénica en estudios realizados en animales.
- A principios de 2022, se modificaron las Fichas Técnicas francesas de los medicamentos que contenían metformina para permitir su uso durante el embarazo, sola o en combinación con insulina.
- Un estudio finlandés publicado en 2022 no descartó la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones en niños expuestos a metformina durante el primer trimestre del embarazo.
- Otros estudios de cohortes y un metaanálisis no hallaron un aumento del riesgo de malformaciones en niños nacidos de unas mil mujeres expuestas a metformina durante el primer trimestre del embarazo. Otros estudios han proporcionado evidencia de más bajo nivel de varias malformaciones cardíacas, pulmonares y de las extremidades.
- En la práctica, a mediados de 2022, hay estudios disponibles

que no parecen mostrar un riesgo importante de malformaciones cuando se administra metformina durante el primer trimestre del embarazo. Pero los datos disponibles no descartan la posibilidad de que la exposición intrauterina a metformina aumente el riesgo de ciertas malformaciones raras pero graves. Es necesario efectuar estudios de seguimiento más prolongados para determinar las consecuencias a largo plazo de la exposición a metformina. Cuando una mujer embarazada requiere tratamiento farmacológico para regular sus niveles de glucosa en sangre, la insulina es el tratamiento de primera elección porque los diferentes tipos de insulinas no atraviesan la barrera placentaria. A la hora de considerar el tratamiento con metformina, es importante informar a los futuros padres sobre sus ventajas y las incógnitas aún por conocer sobre sus riesgos.

Cuando una mujer con diabetes tipo 2 que no está embarazada requiere un fármaco para reducir sus niveles de glucosa en sangre, el fármaco hipoglucemiante oral metformina constituye el tratamiento de primera elección [1, 2]. La diabetes materna cerca del momento de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de aborto espontáneo, malformaciones fetales y muerte perinatal. Cuanto mayor sea el nivel de hemoglobina glicosilada o HbA1c, mayor será el riesgo [3-5]. Ya sea antes o durante el embarazo, la diabetes materna incrementa el riesgo de hipertensión gestacional, preeclampsia, muerte perinatal y complicaciones obstétricas asociadas con el alto peso al nacer [3-6].

El tratamiento farmacológico estándar para la diabetes durante el embarazo es la insulina, dado que se trata de una molécula demasiado grande que no puede atravesar la placenta [7]. A mediados de junio de 2022, las sociedades científicas en el campo de la diabetología seguían recomendando insulina durante el embarazo, sin el uso de antidiabéticos orales [8, 9].

La metformina atraviesa la placenta, alcanzando concentraciones plasmáticas en el feto tan altas o incluso superiores que las de la madre. No se han hallado evidencias de teratogenicidad en estudios con al menos dos especies animales, incluso a dosis superiores a las recomendadas para su uso en humanos [3, 8-15].

En ocasiones, la metformina también se emplea fuera de las indicaciones autorizadas en mujeres con infertilidad para el tratamiento de un trastorno endocrino llamado síndrome de ovario poliquístico [16, 17]. Las Fichas Técnicas francesas de los medicamentos que contienen metformina se modificaron a principios de 2022, y mencionan “una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas (más de 1.000 mujeres expuestas) procedentes de un estudio de cohortes basado en registros y datos publicados (...)”, permitiendo su uso durante el embarazo, solo o en combinación con insulina [3].

Según el Centro de Referencia para Agentes Teratógenos de Francia, “se ha publicado una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas expuestas a metformina durante el primer trimestre, y son tranquilizadores” [14].

Este artículo presenta los datos principales identificados por nuestra búsqueda bibliográfica a mediados de 2022 sobre el riesgo de malformaciones en niños expuestos en el útero a metformina.

Datos de 2022 de una cohorte finlandesa: demasiado escasos para descartar un riesgo significativo. Merck, una empresa farmacéutica que comercializa metformina, diseñó y financió un estudio de cohortes basado en los registros sanitarios finlandeses y los datos de reembolso de los medicamentos dispensados en farmacias comunitarias. Este estudio realizó seguimiento a 3.967 mujeres, entre 2004 y 2016, que recibieron al menos una dosis de metformina durante el embarazo, sin insulina. Los efectos en los niños expuestos a metformina se compararon con los efectos en los niños de 5.273 mujeres tratadas con insulina y casi 900 niños expuestos a una combinación de metformina e insulina. La mediana de seguimiento de los niños fue de 3,5 años. Las mujeres con diabetes tipo 1 fueron excluidas del estudio.

Solo se tuvieron en cuenta los nacidos vivos, por lo que se excluyeron los abortos espontáneos, las muertes intrauterinas y los abortos electivos, incluyendo aquellos por malformaciones potencialmente causadas por la exposición a metformina [18]. Las características de las mujeres en los grupos de monoterapia con metformina, monoterapia con insulina y la combinación metformina + insulina diferían en muchos aspectos (número de embarazos, antecedentes, etc.), por lo que se realizaron ajustes en el análisis estadístico.

El artículo que describe el estudio no especifica cuántas de las 3.967 mujeres que recibieron metformina en monoterapia lo tomaron durante el primer trimestre [18]. Los autores notificaron

que 151 de los 3.967 niños expuestos a la monoterapia con metformina en algún momento durante el embarazo presentaron malformaciones congénitas importantes, aunque este número no coincide con el porcentaje notificado de niños con malformaciones congénitas importantes (4,5%) [18].

El artículo no proporciona datos sobre el número o tipos de malformaciones identificadas tras la exposición a metformina. En general, en comparación con la monoterapia con insulina, la monoterapia con metformina o la combinación con insulina no pareció incrementar la incidencia de malformaciones [18]. Sin embargo, la muestra del estudio de niños expuestos durante el primer trimestre y sus resultados es demasiado escasa por lo que no se puede descartar la posibilidad de un ligero aumento del riesgo de ciertas malformaciones con metformina [19].

Otros estudios con resultados contradictorios. Otros estudios de cohortes y un metaanálisis publicado en 2014, que incluyó 9 estudios o ensayos clínicos realizados antes de este estudio finlandés con un total aproximado de mil mujeres embarazadas expuestas a metformina durante al menos el primer trimestre del embarazo, no hallaron un aumento significativo en la incidencia de malformaciones en los niños expuestos. Estas mujeres recibían tratamiento con metformina principalmente para el síndrome de ovario poliquístico [8, 20].

Un resumen de una conferencia realizada en 2021 presentó algunos datos que serán interesantes de evaluar cuando se publiquen en detalle. Los autores realizaron un estudio de cohortes con aproximadamente 3.000 mujeres con diabetes tratadas con insulina o metformina durante el primer trimestre del embarazo. Los datos, obtenidos de la historias clínicas, prescripciones, nacimientos y decesos procedentes de 4 países escandinavos desde 1996 hasta 2017, no hallaron evidencias de un aumento del riesgo de malformaciones [21].

Otro estudio se llevó a cabo en una cohorte de mujeres embarazadas que entre 1993 y 2015 solicitaron asesoría sobre el uso de metformina a un miembro de una red europea de centros que proporcionan información sobre teratógenos o de un Centro de Farmacovigilancia Regional (CRPV, por sus siglas en francés) en Francia. Se compararon 392 mujeres expuestas a metformina durante el primer trimestre, de las que se disponía de información detallada sobre el resultado del embarazo, con mujeres sin exposición a un fármaco hipoglucemiante durante el embarazo. Tras emparejar a los sujetos y realizar medidas de ajuste, los niños de madres con diabetes previa al embarazo y expuestas a metformina parecían tener un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes que los hijos de madres no expuestas, aunque no se puede descartar que el trastorno por el que estaban tomando metformina jugara un papel en el desarrollo de estas malformaciones [17].

Dos estudios de casos y controles que emplearon datos de registros de malformaciones investigaron un posible vínculo entre la exposición intrauterina a metformina en el primer trimestre y diversas malformaciones [10, 12, 22, 23]. Un estudio no pudo descartar una posible asociación con una malformación cardíaca que afecta a la válvula pulmonar y otros tipos de malformaciones [22]. En el otro estudio, la exposición intrauterina a metformina utilizada para el tratamiento de la infertilidad (sin diabetes) pareció asociarse a malformaciones del

tabique auricular (en el umbral de significación estadística: odds ratio ajustada 2; IC 95% 1-3,9) y de extremidades (estadísticamente significativo: odds ratio ajustada 3,3; IC 95% 1,5-7,2). Estos datos pueden estar sujetos a un sesgo de recuerdo, lo cual reduce el nivel de evidencia proporcionado, ya que los padres completan los cuestionarios después del nacimiento [10, 12, 23].

Estos resultados aparentemente contradictorios probablemente se deban a sesgos de varios tipos (especialmente sesgo de confusión por indicación, ya que la diabetes en sí puede causar malformaciones congénitas, y sesgo de recuerdo), y no respaldan firmemente un aumento del riesgo de malformaciones [3-6].

En la práctica

La insulina sigue siendo el tratamiento estándar para la diabetes al inicio del embarazo. Hay datos de estudios disponibles en los que han participado al menos mil mujeres expuestas a metformina durante el primer trimestre del embarazo. Metformina no parece asociarse con un alto riesgo de malformaciones, pero los datos disponibles no descartan la posibilidad de que la exposición a metformina incremente el riesgo de ciertas malformaciones raras pero graves. Tampoco son indicativos de las consecuencias a largo plazo de la exposición intrauterina.

Por lo tanto, la insulina sigue siendo el tratamiento de primera elección cuando se requiere un fármaco para controlar los niveles de glucosa en sangre durante el embarazo, ya que la insulina presenta la ventaja de no atravesar la barrera placentaria. Al considerar el uso de metformina durante el embarazo, es importante informar a los futuros padres sobre sus ventajas y las incógnitas aún por conocer sobre sus riesgos. Como norma general, se recomienda el empleo de métodos anticonceptivos en mujeres diabéticas y planificar cualquier embarazo para poder obtener un control glucémico óptimo con el uso de una insulina desde la concepción y durante todo el proceso de embarazo.

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en un escrutinio prospectivo continuo de la literatura en la biblioteca de Prescrire, consultas sistemáticas de libros de referencia y sitios web (*Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation* 12th ed., *Martindale The Complete Drug Reference* y *UpToDate*) y búsquedas en las bases de datos Reprotox, el *Catálogo de Agentes Teratógenos* de Shepard y Teratogen Information System (TERIS). También realizamos búsquedas hasta el 25 de agosto de 2022 en las bases de datos Embase (1996 - semana 33 de 2022) y Medline (1946 - 25 de agosto de 2022), y en los sitios web de la Agencia Francesa de Productos Sanitarios (ANSM), BMJ Best Practice, el *Colegio de Ginecólogos* y *Obstetras franceses (CNGOF)*, el Centro de Referencia para Agentes Teratógenos de Francia (CRAT), la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (ENCePP), la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), la Autoridad Nacional Francesa para la Salud (HAS), el Instituto Nacional Inglés para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) y la Sociedad Francófona de Diabetes (SFD). Los datos obtenidos de cada fármaco procedentes de estas fuentes se recopilaron, concretamente, con el fin de estimar para cada trimestre del embarazo cuántas mujeres embarazadas en los estudios identificados estuvieron expuestas al

fármaco y recibieron seguimiento. Esta revisión se elaboró utilizando la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la selección de los documentos y su análisis, revisión externa y múltiples controles de calidad.

1. Prescrire Rédaction "Metformine" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
2. Prescrire Rédaction "Diabète de type 2 chez un adulte" *Premiers Choix Prescrire*, actualización diciembre 2021: 7 páginas.
3. ANSM "RCP-Glucoophage" 17 de marzo de 2022 + 16 de julio de 2019.
4. Prescrire Rédaction "Nouveau-nés de mères avec un diabète. Cohorte nationale: des risques quantifiés" *Rev Prescrire* 2018; 38 (421): 853.
5. Prescrire Editorial Staff "Women with diabetes: control blood glucose before conception" *Prescrire Int* 2011; 20 (122): 301-302.
6. Prescrire Editorial Staff "Gestational diabetes: too many uncertainties to recommend routine screening" *Prescrire Int* 2010; 19 (107): 133-134.
7. European Commission "SmPC-Actrapid" 25 de enero de 2022.
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee "Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes" *Diabetes Care* 2022; 45: S232-S243.
9. Recommandations diabète gestationnel SFD et CNGOF: 12 de junio de 2022.
10. "Metformin". En: "Teris Teratogen Information System". depts.washington.edu/terisdb acceso 25 de agosto 2022: 4 páginas.
11. "Metformin". En: Briggs GG et al. "Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk" Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. Plataforma OvidSP acceso 25 de agosto de 2022: 6 páginas.
12. "Metformin". En: "Shepard's Catalog of Teratogenic Agents" depts.washington.edu/terisdb acceso 25 de agosto de 2022: 4 páginas.
13. "Metformin". En: "Reprotox" Micromedex Healthcare series. www.thomsonhc.com acceso 25 de agosto de 2022: 15 páginas.
14. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes "Metformine (mise à jour le 20 novembre 2020)". www.lecrat.fr: 1 página.
15. US FDA "Full prescribing information-Riomet" Noviembre 2018: 19 páginas.
16. Prescrire Rédaction "Syndrome des ovaires polykystiques: metformine et spironolactone + altizide sont-ils des traitements éprouvés?" *Rev Prescrire* 2007; 27 (290): 953.
17. Panchaud A et al. "Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications among those seeking teratology information services" *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84 (3): 568-578.
18. Brand KMG et al. "Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study" *BMJ Open Diabetes Res Care* 2022; 10: e002363: 43 páginas.
19. Prescrire Editorial Staff "The power of a study: detecting teratogenicity" *Prescrire Int* 2014; 23 (145): 25.
20. Cassina M et al. "First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis" *Hum Reprod Update* 2014; 20 (5): 656-669.
21. Kjerpeseth LJ et al. "Metformin versus insulin in early pregnancy and risk of congenital malformations" 37th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management – online 2021; 30: 61-62.
22. Given JE et al. "Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study" *BMJ* 2018; 361: k2477 + tabla complementaria: 2 páginas.
23. Dukhovny S et al. "Metformin in the first trimester and risks for specific birth defects in the National Birth Defects Prevention Study" *Birth Defects Res* 2018; 110 (7): 579-586.

Las guías vigentes para tratar la leucemia mieloide crónica hacen demasiado hincapié en los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación: revisión del paradigma.

(Current CML guidelines overemphasize second generation TKIs: revisiting the paradigm).

Walia A, Prasad V.

Blood Cancer J. 13, 36 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00811-z>

<https://www.nature.com/articles/s41408-023-00811-z> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: imatinib, leucemia mieloide crónica, 2G-TKI

Las guías vigentes del National Comprehensive Cancer Network (NCCN versión 1.2023) para tratar la leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica recomiendan los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación (2G-TKI) como tratamiento de primera línea para los pacientes con puntuaciones Sokal o Euro de riesgo intermedio o alto. En este editorial, analizamos las razones por las que el imatinib debería ser el fármaco preferido de primera línea para todos los grupos de riesgo.

El imatinib debe ser el fármaco preferido de primera línea para la LMC en fase crónica, independientemente de la categoría de riesgo. El imatinib tiene un perfil de toxicidad mejor al de los 2G-TKI y es más seguro en pacientes con múltiples comorbilidades. Disponible en forma genérica, el imatinib cuesta menos de una trigésima parte que el 2G-TKI más barato. En el caso de los pacientes que no responden al imatinib, el cambio a tratamientos de segunda línea puede dar buenos resultados. Las ventajas de coste y seguridad del imatinib no comprometen la supervivencia, ya que no se han establecido diferencias en la supervivencia general entre el imatinib y los 2G-TKI.

Tratamiento de Hiperglucemia, Enfermedades Cardiovasculares y Obesidad

¿Qué hacer en caso de hiperglucemia límite?

Therapeutics Letter 2023; 140

<https://www.ti.ubc.ca/es/2023/02/24/que-hacer-en-caso-de-hiperglucemia-limite/>

Caso clínico: Un varón de 55 años con un IMC de 32 kg/m² ha sido su paciente durante 2 años. En una revisión de salud anual, solicita pruebas de laboratorio que incluyen glucemia en ayunas (GA) y HbA_{1c} para el diagnóstico de la diabetes. La GA de 6,3 mmol/l (113,5 mg/dl) y HbA_{1c} de 6,2% se marcan como anormales; ya ha visto los resultados. ¿Qué debería hacer?

Las personas con hiperglucemia límite de la normalidad tienen un mayor riesgo de progresar a diabetes tipo 2 confirmada (DM2) respecto a las normoglucémicas. Pero, para aquellas personas que no acabarán desarrollando DM2, ¿es beneficioso el reconocimiento y el tratamiento de la «prediabetes»? En 2020 se publicó una síntesis de la evidencia disponible, según la cual, alrededor de dos tercios de las personas etiquetadas como «prediabéticas» no desarrollan diabetes tras un seguimiento de hasta 12 años. Una revisión sistemática publicada en 2010 obtuvo hallazgos similares.¹ En un estudio de cohortes se evaluaron 6241 personas durante 5 años después de la detección de «prediabetes» y un 20-30% revirtió a normoglucemia.

El término «prediabetes» se ha utilizado para describir que los resultados de los análisis muestran valores superiores a la normalidad, pero no cumplen con los criterios de diagnóstico de DM2. Existe un debate sobre si hay un beneficio a largo plazo al

identificar la «prediabetes». Al igual que con otras pruebas de laboratorio, las preocupaciones planteadas por un resultado glucémico anormal pueden ser difíciles de eliminar. Las consecuencias no deseadas (pruebas y seguimiento, estigma, tratamientos potencialmente costosos o dañinos, elegibilidad para un seguro de vida o coste económico del tratamiento) deben sopesarse frente a los posibles beneficios antes de etiquetar al paciente de «prediabético».

Puede leer todo el artículo en el enlace que aparece en el encabezado... A continuación, reproducimos las conclusiones

- Muchas personas con hiperglucemia límite no evolucionarán a diabetes tipo 2.
- La hiperglucemia límite se asocia con resultados de salud adversos, pero hay otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular que pueden ser más importantes.
- Utilice la hiperglucemia límite como una «llamada de atención»: una oportunidad para analizar las distintas opciones. Insista en la optimización del estilo de vida, con una mejor dieta y actividad física.

Evaluación del medicamento combinado sacubitril-valsartán (Entresto) para la insuficiencia cardíaca crónica

(Review of the Chronic Heart Failure Combination Drug Sacubitril and Valsartan [ENTRESTO])

Worst Pills, Best Pills. enero de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: IECA, ARA, betabloquantes, metoprolol, digoxina, diuréticos, aenalapril, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

En EE UU, unos 6,2 millones de adultos padecen insuficiencia cardíaca, una enfermedad grave —más frecuente en adultos mayores— que a menudo requiere hospitalización y puede

conducir a la muerte [1, 2]. Los médicos, además de recomendar modificaciones al estilo de vida (dieta y ejercicio), suelen tratar la insuficiencia cardíaca recetando uno o varios medicamentos, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), como el enalapril (Epaned, Vasoretic, Vasotec); antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), como el valsartán (Diovan); betabloqueantes, como el metoprolol (Kapspargo Sprinkle, Toprol-XL); diuréticos ("píldoras de agua"); o digoxina (Lanoxin) [3].

Entresto, uno de los medicamentos más recientes para tratar la insuficiencia cardíaca, está formado por dos componentes: el sacubitrilo, un inhibidor de la neprilisina, que elimina el sodio (sal) de la sangre, y el ARA-II valsartán, que ayuda al corazón a bombear la sangre relajando los vasos sanguíneos [4]. Esta combinación es una alternativa al tratamiento con inhibidores de la ECA o los ARA-II para algunos pacientes con insuficiencia cardíaca [5].

En 2015, la FDA aprobó Entresto para tratar a pacientes adultos que padecen un tipo de insuficiencia cardíaca que conlleva una fracción de eyección reducida (una medida de la función de bombeo del corazón). Su autorización se amplió en 2021 para incluir la insuficiencia cardíaca en adultos con fracción de eyección preservada (normal). Aunque el medicamento está ahora aprobado para ambos tipos de insuficiencia cardíaca, la FDA señala que el Entresto aporta más beneficios para los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida [6].

Dados los riesgos asociados con Entresto, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen lo ha clasificado como de **Uso Limitado**, para que solo se administre a adultos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Aunque este medicamento también se ha aprobado para niños con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, no lo hemos evaluado en este grupo de pacientes.

¿Qué es la insuficiencia cardíaca?

Con cada latido, cuando se contraen las cavidades inferiores del corazón (ventrículos) bombean sangre a todo el organismo, y se rellenan de sangre cuando se relajan. La insuficiencia cardíaca se produce cuando la capacidad de bombeo o relajación del corazón se ve comprometida, con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo al organismo [7].

En aproximadamente la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca [8], la proporción de sangre que el corazón puede bombear desde la cavidad inferior izquierda llena (también denominada "fracción de eyección" [9]) es menor. Esto se denomina "insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida" (o "insuficiencia cardíaca sistólica") [10].

En la otra mitad de los pacientes, las cavidades inferiores del corazón están rígidas y no se rellenan lo suficiente para que el corazón bombee la cantidad necesaria de sangre. Esto se denomina "insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada" (o "insuficiencia cardíaca diastólica") [11].

Evidencias sobre la eficacia

La FDA basó la aprobación de Entresto para tratar a pacientes con fracción de eyección reducida en los resultados de un ensayo

clínico aleatorizado de doble ciego, en el que participaron 8.442 sujetos y en el que se comparó Entresto con el inhibidor de la ECA, enalapril. Los pacientes que tomaron Entresto tuvieron muchas menos probabilidades de morir por causas cardiovasculares (13%) que los que tomaron el inhibidor de la ECA (17%), y el número de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca, en el grupo de Entresto (13%) fue menor que en el otro grupo (16%) [12].

Para otorgar la aprobación adicional para pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, la FDA basó su decisión en un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego en el que participaron 4.822 sujetos a los que se administró Entresto o solo valsartán —uno de sus dos componentes—. En los pacientes con este tipo de insuficiencia cardíaca, el Entresto no redujo significativamente el índice de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca ni de muertes por causas cardiovasculares, en comparación con el valsartán solo [13].

Efectos adversos importantes

Entresto acarrea varios riesgos, que también se observan frecuentemente con los inhibidores de la ECA y los ARA-II, —analizados con más detalle a continuación—. Sin embargo, la hipotensión (presión arterial baja) y una reacción alérgica denominada angioedema —poco frecuente pero potencialmente mortal— son especialmente preocupantes con este medicamento [14, 15].

En el ensayo clínico que evaluó el Entresto en sujetos con fracción de eyección reducida, el 78% de los sujetos eran varones y solo el 5% eran de raza negra [16]. La escasez de sujetos de raza negra es motivo de especial preocupación, ya que el angioedema causado por los inhibidores de la ECA y los ARA-II es más frecuente en pacientes de raza negra. Además, cerca de la mitad de los sujetos tenía 65 años o menos, y aproximadamente tres cuartas partes aún no presentaban síntomas graves de insuficiencia cardíaca [17]. Asimismo, varios tipos de grupos de pacientes se excluyeron del ensayo, especialmente los que sufrían de presión arterial baja o tenían antecedentes de angioedema. Es probable que el conjunto de estos factores subestimara el riesgo de efectos adversos causados por Entresto [18]. El ensayo clínico que evaluó al Entresto, en sujetos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, mostró problemas similares [19].

Angioedema [20, 21, 22]. Ambos ensayos clínicos demostraron que el Entresto aumenta el riesgo de angioedema, una hinchazón repentina de la cara, los labios, la lengua y la garganta que puede dificultar la respiración. Es más frecuente que se presente en pacientes de raza negra o cuando el Entresto se utiliza en combinación con un inhibidor de la ECA.

Hipotensión [23, 24]. El Entresto puede causar presión arterial baja, sobre todo en pacientes de edad avanzada o que ya estén tomando dosis altas de diuréticos.

Hiperpotasemia [25, 26]. Al igual que los inhibidores de la ECA y los ARA-II, el Entresto puede causar niveles de potasio en sangre peligrosamente elevados, lo cual puede provocar alteraciones del ritmo cardíaco. Los pacientes con insuficiencia renal grave o diabetes corren especial riesgo.

Insuficiencia renal [27, 28]. Los pacientes que toman medicamentos como el Entresto para la insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de insuficiencia renal, especialmente cuando, simultáneamente, toman antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ibuprofeno (Advil, Motrin).

Advertencias en caso de embarazo [29]. La etiqueta del sacubitril-valsartán también incluye una advertencia de caja negra que solicitó la FDA (la advertencia más destacada de la agencia) en la que se advierte que el fármaco puede dañar al feto durante el embarazo. En cuanto se detecte un embarazo, se debe interrumpir la administración del medicamento.

Qué hacer

Considere la posibilidad de tomar Entresto solo si padece insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Antes de tomar Entresto para esta indicación aprobada, consulte con su médico si este medicamento es adecuado para usted. Por ejemplo, si tiene más de 65 años o ya tiene síntomas de insuficiencia cardíaca que limitan su actividad física, este medicamento puede no ser tan seguro y eficaz para usted.

Informe a su médico si tiene problemas renales o hepáticos y sobre todos los medicamentos y suplementos que esté tomando. Es de suma importancia que su médico sepa si está tomando AINE, suplementos de potasio o un sustituto de la sal.

No tome Entresto si tiene antecedentes de angioedema; si ya está tomando otro inhibidor de la ECA, un ARA-II o algún inhibidor directo de renina (aliskiren); o si está embarazada o en período de lactancia. Si tiene previsto cambiar de un inhibidor de la ECA o un ARA-II al Entresto, o viceversa, deje transcurrir al menos 36 horas entre la última dosis del medicamento anterior y la primera dosis del nuevo medicamento.

Si está tomando Entresto y se siente aturdido, mareado o muy cansado, llame a su médico.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Heart failure. October 14, 2022. https://www.cdc.gov/heartdisease/heart_failure.htm. Accessed October 31, 2022.
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-596.
- National Heart, Lung and Blood Institute. Heart failure treatment. March 24, 2022. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/heart-failure/treatment>. Accessed October 31, 2022.
- Cleveland Clinic. ARNI. July 29, 2022. <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/23939-angiotensin-receptor-neprilysin-inhibitor-arni>. Accessed October 31, 2022.
- Belkin MN, Cifu AS, Pinney S. Management of heart failure. *JAMA*. 2022;328(13):1346-1347.
- Novartis. Label: sacubitril and valsartan (ENTRESTO). February 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207620s0181bl.pdf. Accessed October 31, 2022.
- Mayo Clinic. Ejection fraction: What does it measure? February 26, 2021. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/ekg/expert-answers/ejection-fraction/faq-20058286>. Accessed November 1, 2022.
- Food and Drug Administration. Medical Review 2015. Application number 207620Orig1s000. NDA 207620. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207620Orig1s000medr.pdf. Accessed November 7, 2022.
- Mayo Clinic. Ejection fraction: What does it measure? February 26, 2021. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/ekg/expert-answers/ejection-fraction/faq-20058286>. Accessed November 1, 2022.
- Patient education: Heart failure with preserved ejection fraction (The basics). *UpToDate*. October 14, 2022.
- Ibid*.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
- Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-1620.
- Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for application number 207620Orig1s018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/207620Orig1s018.pdf. Accessed November 2, 2022.
- Important Drug Interactions for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Worst Pills, Best Pills Newsletter*. January 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1376>. Accessed November 1, 2022.
- McMurray JJ, Packer M, Desai A, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
- Ibid*.
- Sacubitril + valsartan in chronic heart failure. Favourable results in highly selected patients. *Prescrire Int*. February 2017;26(179):33-37. <https://english.prescrire.org/en/81/168/52725/0/NewsDetails.aspx>. Accessed November 2, 2022.
- Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-1620.
- McMurray JJ, Packer M, Desai A, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
- Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-1620.
- Important Drug Interactions for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Worst Pills, Best Pills Newsletter*. January 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1376>. Accessed November 2, 2022.
- Novartis. Label: sacubitril and valsartan (ENTRESTO). February 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207620s0181bl.pdf. Accessed November 2, 2022.
- Food and Drug Administration. Drug Trials Snapshot: ENTRESTO. July 29, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshot-entresto>. Accessed November 2, 2022.
- Important Drug Interactions for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Worst Pills, Best Pills Newsletter*. January 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1376>. Accessed November 2, 2022.
- Novartis. Label: sacubitril and valsartan (ENTRESTO). February 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207620s0181bl.pdf. Accessed November 2, 2022.
- Ibid*.
- Sacubitril + valsartan in chronic heart failure. Favourable results in highly selected patients. *Prescrire Int*. February 2017;26(179):33-37. <https://english.prescrire.org/en/81/168/52725/0/NewsDetails.aspx>. Accessed November 2, 2022.
- Novartis. Label: sacubitril and valsartan (ENTRESTO). February 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207620s0181bl.pdf. Accessed November 2, 2022.

¿Qué nos dice el estudio TIME sobre la dosificación matutina y vespertina de la medicación antihipertensiva?

(What does the TIME study tell us about morning and evening dosing of antihypertensive medication?)

Khong TK, Lin GS

Drug and Therapeutics Bulletin 2023;61:52-54.

<https://dtb.bmj.com/content/61/4/52>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: presión arterial alta, tratamiento de la hipertensión, tomar el antihipertensivo por la noche

Comentario al artículo: Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening vs morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*. 2022;400:1417-25.

Resumen

Este estudio de superioridad, de gran escala, prospectivo, pragmático y de grupos paralelos, con una mediana de seguimiento de 5,2 años, informó que, para la función cardiovascular, no importaba si el paciente tomaba habitualmente el tratamiento antihipertensivo al anochecer o si lo hacía por la mañana. Esto sugiere que los pacientes pueden tomar su medicación antihipertensiva a la hora que más les convenga. No obstante, los autores del estudio piden cautela a la hora de interpretar los resultados del estudio debido al posible sesgo de información y recuerdo de los participantes.

Puntos clave

- La presión arterial (PA) suele descender por la noche entre un 10% y un 20%, lo que a veces se denomina patrón de "descenso normal".
- La PA nocturna puede estar más estrechamente asociada con los eventos cardiovasculares que la PA ambulatoria diurna, y los pacientes con hipertensión que no muestran el descenso nocturno normal tienen un mayor riesgo cardiovascular.
- A pesar del interés por la administración nocturna de la medicación antihipertensiva y de los controvertidos hallazgos previos sobre el beneficio asociado a dicho régimen, esta práctica no se recomienda de forma rutinaria.
- Un amplio ensayo aleatorizado, abierto en el que los investigadores desconocían el criterio de valoración halló que los resultados cardiovasculares no diferían entre los pacientes que tomaban su medicación por la mañana o por la noche.
- A lo largo de todo el estudio, los pacientes informaron una falta de adherencia significativa al horario de administración asignado, especialmente entre los pacientes asignados aleatoriamente a la administración vespertina de la medicación antihipertensiva.

Exceso de peso y exceso de Wegovy (*Overweight and Over Wegovy*)

Judy Butler

PharmedOut Newsletter, enero de 2023

<https://mailchi.mp/georgetown/january-2023-newsletter-update-2068687>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: promoción inapropiada, promoción de medicamentos, tratamiento de la obesidad, pancreatitis aguda, problemas de vesícula biliar

En enero, el programa televisivo *60 Minutes* de la CBS emitió un segmento en el que se promocionaba el Wegovy —el medicamento de Novo Nordisk para la pérdida de peso— y se abogaba para que los seguros cubrieran este medicamento. Haber admitido brevemente que Novo Nordisk era uno de los principales promotores del programa, y que los médicos entrevistados estaban pagados por Novo Nordisk, no sirvió de mucho para contrarrestar lo que, en esencia, era un largo anuncio de Wegovy.

Además de a través de *60 Minutes*, el Wegovy ha ido acaparando titulares y cobertura viral en las redes sociales, todos ellos destinados a promocionar el mensaje publicitario de la empresa: la obesidad es una enfermedad crónica y grave, en gran medida está fuera del control del paciente, y ahora existe un tratamiento eficaz que debería estar cubierto por el seguro.

Los mensajes publicitarios formulan el problema con el fin de presentar a Wegovy como la respuesta. Si la obesidad es una enfermedad crónica y peligrosa, tiene sentido que el tratamiento sea un medicamento que ayude a perder peso. Wegovy pertenece a una clase de agonistas del GLP-1 que reducen el apetito al ralentizar la digestión y el ritmo de absorción de glucosa por el organismo, y la comercialización de productos pertenecientes a esta clase ha ido en aumento. En combinación con restricciones calóricas y un aumento de la actividad física, los participantes en ensayos clínicos que tomaron Wegovy perdieron una media del 15% de su peso corporal; los que tomaron placebo perdieron un 2,4%. Lo que no se menciona en el mensaje publicitario es que estos beneficios potenciales van acompañados de una advertencia de caja negra sobre el cáncer de tiroides, y otros riesgos como la pancreatitis aguda y la enfermedad de la vesícula biliar. Si se menciona algún efecto adverso, suelen hablar de náuseas, diarrea y vómitos. Otro punto importante es que mantener el peso significa seguir tomando el fármaco: si se deja de tomar, se vuelve a ganar peso.

De hecho, no está claro si la pérdida de peso debe ser el objetivo principal del tratamiento para la obesidad. Una crítica, hecha en

2021, cuestiona la creencia popular de que un (índice de masa corporal) IMC elevado aumenta el riesgo de mortalidad y defiende que los intentos repetidos de adelgazar pueden contribuir tanto al aumento de peso como al efecto de rebote, los cuales se asocian con importantes riesgos para la salud. En su lugar, los autores abogan por una estrategia de tratamiento para la obesidad con enfoque neutral en el peso, centrada en aumentar la actividad física y mejorar la función cardiorrespiratoria —dos factores que se asocian más fuertemente con menos riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares (o por cualquier causa) que la pérdida de peso intencionada.

Del mismo modo, otros investigadores sostienen que centrarse en el IMC distrae la atención de los factores estructurales que conducen a una mala salud. El precio de Wegovy, de US\$1.300 al mes, y la necesidad de consumir el tratamiento de por vida, representa miles de millones de dólares que se podrían invertir de otro modo. Con otros medicamentos a punto de salir al mercado, los analistas predicen que el tratamiento de la obesidad podría pasar de US\$2.400 millones en 2022 a US\$54.000 millones en 2030.

Al no tener, en este momento, competidores significativos en el mercado, la publicidad de Novo Nordisk se ha basado en campañas sin marca que de facto actúan como anuncios del Wegovy. Todas ellas se centran en el estigma de la obesidad. Y los mensajeros son médicos, personajes famosos y organizaciones financiadas por Novo Nordisk.

Está *It's Bigger Than Me* (Es más grande que yo) con Queen Latifah, el vídeo *You're Not Alone* (No estás solo) publicado para el Día Mundial de la Obesidad, la campaña *Truth About Weight* (La verdad sobre el peso) con enlaces a proveedores de servicios de salud contra la obesidad, *Stop Weight Bias* (No más a los prejuicios contra el peso), y un sitio para proveedores de atención médica, *Rethink Obesity* (Repensar a la obesidad). La

Obesity Action Coalition (Coalición de Acción contra la Obesidad), apoyada por la industria, refuerza estos mensajes y organiza a posibles pacientes para presionar en favor de la cobertura del seguro.

Aunque estas campañas pretenden desestigmatizar la obesidad, los activistas sostienen que se adueñan del concepto y lo transforman en una herramienta de publicidad. Ragen Chastain, defensora de la aceptación de tallas y del *Health at Every Size* (salud en todas las tallas), describe a las campañas de Novo Nordisk como un lobo disfrazado de cordero, que utiliza el lenguaje del estigma para vender la pérdida de peso en lugar de reducir la discriminación.

Y encima, Novo Nordisk utiliza sus gastos en publicidad para obtener una cobertura mediática favorable y apoyo para sus campañas. Eso es lo que ocurrió con *The Mighty*, una comunidad de salud en línea que promueve el poder de la voz del paciente. Chastain, que lleva mucho tiempo colaborando en el contenido de *The Mighty*, criticó a la plataforma por asociarse con *It's Bigger Than Me* y promocionarla. El redactor editorial explicó que "cumplen con estas solicitudes de asociación para establecer el equilibrio entre la independencia editorial y la financiación que *The Mighty* recibe a través de patrocinios farmacéuticos". En este caso, *The Mighty* retiró su patrocinio y publicó la crítica de Chastain, pero deja al descubierto el poder de la influencia de la industria en las decisiones editoriales.

Con miles de millones de dólares en juego, Novo Nordisk está invirtiendo en una gran campaña publicitaria que crea las condiciones para que el medicamento se venda solo. Si la obesidad es una enfermedad, la idea de que se necesita un medicamento para tratarla queda implícita. No es la primera vez que la industria farmacéutica utiliza esta táctica, y no será la última.

Los Suplementos Dietéticos

La combinación de suplementos alimenticios específicos puede ralentizar la progresión de la degeneración macular

(Combination of Specific Dietary Supplements Can Slow Macular Degeneration Progression)

Worst Pills, Best Pills. enero de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: AREDS, degeneración macular, DMAE, luteína, zeaxantina, omega 3

La degeneración macular asociada con la edad (DMAE) es una de las principales causas de pérdida de la visión en las personas mayores [1]. Esta enfermedad provoca un daño progresivo, relacionado con la edad, en la mácula de la retina (tejido sensible a la luz situado en la parte posterior del ojo, que controla la visión nítida y directa).

En la edición de julio de 2022 de la revista *Journal of the American Medical Association Ophthalmology* (JAMA Ophthalmology), los investigadores publicaron datos de 10 años de seguimiento de sujetos que se habían inscrito en un ensayo clínico que evaluaba varias combinaciones de suplementos alimenticios para reducir el riesgo de progresión de la DMAE [2]. Esta nueva investigación confirmó los beneficios y la

seguridad de una combinación específica de suplementos para ralentizar la progresión de la DMAE.

Antecedentes de la DMAE y los suplementos alimenticios

El Instituto Nacional del Ojo (National Eye Institute o NEI) calcula que en EE UU hay 11 millones de personas que padecen DMAE [3]. Puede producirse en uno o en ambos ojos, y la presencia de DMAE avanzada en un ojo aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad grave en el otro. La DMAE avanza a ritmos diferentes en cada persona.

La DMAE suele dividirse en tres fases: temprana (asintomática), intermedia (síntomas leves, como problemas de visión con poca luz) y avanzada (aumento del desenfoque y manchas negras en la visión central, visión ondulada de las líneas rectas y colores menos brillantes) [4]. En la actualidad, no existe tratamiento para la DMAE temprana, salvo el monitoreo de la enfermedad en caso

de que avance; alimentarse de forma saludable, hacer ejercicio regularmente y dejar de fumar pueden ayudar [5]. Sin embargo, una combinación de suplementos alimenticios específicos (vitaminas, minerales y antioxidantes) puede ralentizar la evolución de la DMAE intermedia.

El estudio aleatorizado Age-Related Eye Disease Study (Estudio de enfermedades oculares relacionadas con la edad o AREDS), financiado por los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health o NIH) y publicado en 2001, demostró que, en comparación con el placebo, el uso diario de la combinación de tres antioxidantes —vitamina C, vitamina E y betacaroteno—, más zinc con cobre, reducía el riesgo de progresar a una DMAE avanzada en un 25%, durante un periodo de cinco años [6].

Cabe destacar que, mientras se realizaba el AREDS, dos ensayos clínicos aleatorizados no relacionados demostraron que el betacaroteno aumentaba el riesgo de cáncer de pulmón en fumadores [7, 8].

Un ensayo clínico aleatorizado posterior financiado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH), llamado "AREDS2", evaluó el efecto de añadir los antioxidantes luteína y zeaxantina, ácidos grasos omega-3, o ambos, a la fórmula del suplemento del AREDS —con o sin betacaroteno— en pacientes con DMAE [9]. Los resultados del AREDS2, que se publicaron en 2013, constataron que, tras una mediana de seguimiento de cinco años, la adición de luteína/zeaxantina, ácidos grasos omega-3, o ambos, a la fórmula original del AREDS no redujo más el riesgo de progresión a una DMAE avanzada, pero sí confirmaron que el betacaroteno aumentaba el riesgo de cáncer de pulmón, sobre todo en fumadores [10].

Basándose en los datos del AREDS2, se modificó la fórmula de los suplementos del AREDS comercializados, sustituyendo el betacaroteno por luteína/zeaxantina. Los suplementos del AREDS2 actuales, los cuales se toman diariamente, contienen lo siguiente: vitaminas C (500 miligramos [mg]) y E (400 unidades internacionales), cobre (2 mg), zinc (80 mg), luteína (10 mg) y zeaxantina (2 mg).

Análisis de seguimiento a largo plazo del AREDS2 [11]

Para el estudio de la JAMA Ophthalmology de 2022, los investigadores del AREDS2 recopilieron cinco años adicionales de datos de seguimiento de 3.883 (92%) de los 4.203 sujetos originales que habían participado en el AREDS2. Los sujetos de seguimiento habían completado los cinco años del AREDS2 aleatorizado y, posteriormente, se les animó a tomar un suplemento del AREDS2 diariamente (el 91% cumplió con esta recomendación).

Los sujetos de seguimiento fueron contactados por teléfono cada seis meses, desde 2012 hasta 2018, y se les preguntó sobre cualquier diagnóstico reciente de DMAE avanzada o de cáncer de pulmón. Un subgrupo de los sujetos en seguimiento también efectuaron una visita a la clínica para que les hicieran un examen ocular con el fin de documentar la progresión de la DMAE, cinco años después de que el ensayo aleatorizado original de cinco años concluyera.

El estudio de seguimiento reveló que el uso de luteína/zeaxantina producía una reducción aproximada del 10% en el riesgo de

progresión de la fase intermedia de DMAE a la fase avanzada, al cabo de 10 años. Además, la incidencia de cáncer de pulmón, a los 10 años, con el uso de betacaroteno en sujetos que antes fumaban casi se duplicó (del 2,3% en sujetos que habían sido asignados aleatoriamente a una fórmula de suplemento sin betacaroteno, al 4,5% en los que habían sido asignados aleatoriamente a recibir una fórmula de suplemento con betacaroteno). No se observó ningún aumento del riesgo de cáncer en los sujetos que habían recibido luteína/zeaxantina durante los cinco años del AREDS2 aleatorizado.

La Dra. Emily Chew, investigadora principal del AREDS2 y directora de la Division of Epidemiology and Clinical Application (División de Epidemiología y Aplicación Clínica) del Instituto Nacional del Ojo, declaró: "Estos resultados confirmaron que cambiar nuestra fórmula (del AREDS) del betacaroteno a la luteína y la zeaxantina fue la elección correcta" [12].

Qué hacer

Si experimenta visión central borrosa u otros síntomas visuales, consulte a un oftalmólogo lo antes posible. Si recibe el diagnóstico de DMAE intermedia, hable con su médico sobre el uso de un suplemento alimenticio del AREDS2 para ralentizar la progresión de su DMAE.

Antes de empezar a tomar suplementos del AREDS2, compruebe la lista de ingredientes para asegurarse de que cumpla con la formulación recomendada por el Instituto Nacional del Ojo.

Evite el betacaroteno por el riesgo de cáncer de pulmón que conlleva, especialmente si tiene antecedentes de tabaquismo.

Referencias

1. National Eye Institute. Age-related macular degeneration (AMD). June 22, 2021. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/age-related-macular-degeneration>. Accessed October 30, 2022.
2. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al. Long-term outcomes of adding lutein/zeaxanthin and ω -3 fatty acids to the AREDS supplements on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report 28. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(7):692-698.
3. National Eye Institute. Age-related macular degeneration (AMD). June 22, 2021. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/age-related-macular-degeneration>. Accessed October 30, 2022.
4. *Ibid.*
5. *Ibid.*
6. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS Report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417-1436.
7. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334(18):1150-1155.
8. Al banes D, Heinonen OP, Taylor PR, et al. Alpha-tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(21): 1560-1570.
9. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(19):2005-2015.

10. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-2015.
11. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al. Long-term outcomes of adding lutein/zeaxanthin and ω -3 fatty acids to the AREDS

- supplements on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report 28. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(7):692-698.
12. National Institutes of Health. NIH study confirms benefit of supplements for slowing age-related macular degeneration. June 2, 2022. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-study-confirms-benefit-supplements-slowing-age-related-macular-degeneration>. Accessed November 8, 2022.

Sobredosis de vitamina D en un adulto: hipercalcemia e insuficiencia renal

Rev Prescrire 2022; 42 (469): 826

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: vitamina D3, osteoporosis, colecalciferol, suplemento de calcio

Un Centro Regional de Farmacovigilancia en Francia ha publicado un informe de sobredosis por vitamina D en un paciente de 91 años, relacionado con una ingesta incorrecta de suplementos, que tuvo graves consecuencias [1].

El paciente presentaba antecedentes de fracturas osteoporóticas y había sido hospitalizado previamente tras una caída. Los análisis de laboratorio mostraban insuficiencia renal aguda e hipercalcemia (3,78 mmol/l frente al rango normal de 2,15 a 2,55 mmol/l).

La investigación de la causa de la hipercalcemia reveló que el paciente había estado tomando suplementos de colecalciferol (vitamina D3) a una dosis de 100.000 UI cada 2 semanas, además de una combinación de dosis fija diaria de carbonato cálcico 1.000 mg + colecalciferol 800 UI, durante al menos 3 años, es decir, un total de casi 8.000 UI al día y casi 3 millones de unidades de vitamina D al año [1]. La Ficha Técnica francesa del producto del año 2021 para la marca comercial ZymaD^o (basado en colecalciferol) recomienda no superar las 600.000 UI anuales [2].

La concentración plasmática de vitamina D en este paciente fue de 250 nmol/l, en comparación con un rango normal de 30 a 150 nmol/l [1].

Se suspendieron los suplementos de calcio y vitamina D y se

inició el tratamiento para la hipercalcemia. Cinco meses después, los niveles de calcio en sangre y de vitamina D en plasma volvieron a la normalidad, pero persistía la insuficiencia renal [1].

A dosis excesivas, la vitamina D se acumula en los tejidos. La sobredosis de vitamina D conlleva un riesgo de hipercalcemia e hiperfosfatemia, con sus consecuencias derivadas: calcificación de los tejidos (especialmente renal y vascular), cálculos renales, nefrocalcinosis e insuficiencia renal [3].

El mercado está repleto de productos comerciales basados en vitamina D, con pautas de dosificación muy variables, que van desde la administración diaria hasta la administración anual [2, 3]. La vitamina D se encuentra en muchos productos con combinaciones de dosis fijas (con calcio, por ejemplo), así como en muchos suplementos dietéticos.

En la práctica

Al prescribir, dispensar o administrar vitamina D, es importante preguntar al paciente (o cuidador) sobre otras posibles fuentes de vitamina D con el fin de evitar sobredosis perjudiciales.

Referencias

- Mouton Schlaunich H et al. "A case of iatrogenic vitamin D toxicity revealed by drug reconciliation" *Thérapie* 2022; 77: 388-390.
- ANSM "RCP-ZymaD 200.000 UI" 2 de septiembre de 2021.
- Prescrire Rédaction "Vitamine D" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

El consumo periódico de suplementos de vitamina D no previene nuevas fracturas en personas sanas de mediana y avanzada edad, según un estudio

(Routine Supplemental Vitamin D Does Not Prevent New Fractures in Healthy Midlife and Older Adults, Study Finds)
Worst Pills, Best Pills. febrero de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: Vitamina D, fracturas óseas, VITAL

En los últimos años, el uso de suplementos de vitamina D se ha extendido entre la población general, incluso entre personas que no padecen deficiencia de esta vitamina. Sin embargo, la evidencia de un gran ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, financiado por el gobierno federal de EE UU llamado VITAL no ha detectado beneficios del consumo diario de suplementos de vitamina D en adultos de mediana edad y mayores, generalmente sanos, para prevenir afecciones crónicas, principalmente enfermedades cardiovasculares, cáncer [1] y depresión [2], así como otros problemas clínicos, como las caídas

[3].

Además, evidencias recientes de un estudio complementario del ensayo VITAL demostraron que el consumo diario de suplementos de vitamina D no reduce el riesgo de nuevas fracturas [4]. Estas evidencias se publicaron en la edición del 28 de julio de 2022 de la revista *New England Journal of Medicine*.

Acercas de la vitamina D

El cuerpo humano necesita pequeñas cantidades diarias de vitamina D: 600 unidades internacionales (UI) para adultos sanos de hasta 70 años y 800 UI para los mayores de 70 [5]. Estas cantidades pueden obtenerse de tres formas. En primer lugar,

consumiendo alimentos naturalmente ricos en vitamina D, como pescados grasos (como la caballa, el salmón, la trucha y el atún), aceites de hígado de pescado y setas (el hígado de ternera y las yemas de huevo aportan cantidades pequeñas de vitamina D). En segundo lugar, consumiendo alimentos fortificados con vitamina D, como la leche, algunos zumos de naranja y los cereales para el desayuno. En tercer lugar, la vitamina D se produce de forma natural en la piel durante la exposición directa a la luz solar. Algunos expertos sugieren que hasta 30 minutos de exposición al sol en la cara, brazos, manos y piernas sin protección solar —especialmente entre las 10 de la mañana y las 4 de la tarde, al menos dos veces por semana— suele generar cantidades suficientes de vitamina D.

Los suplementos alimenticios de vitamina D están disponibles principalmente en dos formas: colecalciferol (vitamina D3) y ergocalciferol (vitamina D2) [6].

Aunque no hay un consenso sobre el umbral de suficiencia de vitamina D, niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre de 20 nanogramos (ng) por mililitro (mL), o más, se suelen considerar adecuados para la mayoría de las personas [7].

El estudio complementario VITAL [8]

Aproximadamente 25.900 hombres (de 50 años o más) y mujeres (de 55 años o más) generalmente sanos y no institucionalizados de los 50 estados —de los cuales, 20% eran de raza negra— sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares (como ataque cardíaco o accidente cerebrovascular) o cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma) se inscribieron en el ensayo clínico principal VITAL. La selección de estos sujetos no se basó en si tenían deficiencia de vitamina D, baja masa ósea u osteoporosis.

El personal del ensayo clínico asignó aleatoriamente a los sujetos a recibir o bien un gel blando de 2.000 UI de vitamina D3 una vez al día, o bien un placebo durante una mediana de cinco años [9]. El estudio no incluía suplementos de calcio; sin embargo, los sujetos que quisieron tomar un suplemento de calcio por su cuenta (20%) aceptaron no tomar más de 1.200 miligramos de dicho suplemento al día.

En este estudio complementario, los investigadores analizaron los efectos del suplemento de vitamina D en nuevas fracturas notificadas por los sujetos y verificadas mediante las revisiones de historiales médicos e imágenes radiológicas. Descubrieron que el suplemento de vitamina D no disminuía el riesgo de nuevas fracturas totales, fracturas de cadera o fracturas no vertebrales (fracturas que no se producen en la columna vertebral) —el criterio de valoración principal del estudio— en comparación con el placebo, incluso después de hacer los ajustes por edad, sexo, raza y etnia, y el consumo personal de suplementos de calcio.

Además, según los distintos niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre, no hubo diferencias significativas en el riesgo de nuevas fracturas entre los grupos del ensayo clínico, ni siquiera entre los 400 sujetos (aproximadamente) que tenían niveles realmente bajos (menos de 12 ng/mL) al inicio del estudio.

Con respecto a los resultados de seguridad, no hubo diferencias considerables en los índices de hipercalcemia (niveles elevados de calcio en sangre) ni cálculos renales entre los grupos de vitamina D y placebo.

Basándose en sus hallazgos, los investigadores del estudio complementario recomendaron reducir el chequeo rutinario generalizado y la administración de suplementos de vitamina D en la población sana en general [10]. No obstante, no dejaron de recomendar la administración de suplementos de vitamina D en individuos con niveles muy bajos de vitamina D para evitar la osteomalacia (reblandecimiento óseo). También recomendaron una ingesta y suplementación suficientes de calcio y vitamina D en pacientes con baja masa ósea y osteoporosis.

Cabe destacar que en el ensayo VITAL participó un grupo de sujetos que fueron asignados aleatoriamente a recibir un suplemento oral de ácidos grasos omega-3 (además del de vitamina D o el de placebo). Sin embargo, el suplemento de ácidos grasos omega-3 no resultó beneficioso para reducir el riesgo de fracturas.

Qué hacer

Por lo general no necesita tomar suplementos de vitamina D para prevenir fracturas u otras afecciones, a menos que padezca osteoporosis u osteomalacia, o que corra el riesgo de tener deficiencia de vitamina D (por falta de exposición al sol, malabsorción u otros factores). En su lugar, intente obtener suficiente vitamina D de fuentes alimenticias y pasando tiempo al aire libre. Como norma general, no utilice ningún suplemento alimenticio como sustituto de una dieta sana y un estilo de vida activo.

Referencias

1. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44.
2. Okereke OI, Reynolds CF, Mischoulon D, et al. Effect of long-term vitamin D3 supplementation vs placebo on risk of depression or clinically relevant depressive symptoms and on change in mood scores: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(5):471-480.
3. LeBoff MS, Murata EM, Cook NR, et al. Vitamin D and omega-3 trial (VITAL): Effects of vitamin D supplements on risk of falls in the US population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):2929-2938.
4. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med*. 2022;387(4):299-309.
5. Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health. Vitamin D: Fact sheet for health professionals. August 12, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed December 8, 2022.
6. *Ibid*.
7. *Ibid*.
8. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med*. 2022;387(4):299-309.
9. VITAL researchers announce landmark trial findings. <https://www.vitalstudy.org/findings.html>. Accessed December 7, 2022.
10. LeBoff MS, Chou SH, Manson JE. Vitamin D and incident fractures. Reply. *N Engl J Med*. 2022;387(17):1626-1627.

Farmacia y Dispensación

La farmacia tiene la receta para descongestionar primaria

Carmen Torrente Villacampa

Diario Médico, 30 de enero de 2023

<https://www.diariomedico.com/farmacia/comunitaria/politica/la-farmacia-tiene-la-receta-para-descongestionar-primaria.html>

Farmacéuticos comunitarios y médicos del centro de Salud Daroca (Madrid) colaboran desde hace más de 10 años frente a las barreras de la Administración. Políticos, tomen nota.

España tiene casi el doble de farmacias que centros de salud y consultorios de atención primaria (AP): 22.198 frente a 13.051 (3.033 centros de salud y 10.018 consultorios locales, algunos de los cuales abren solo unas horas y no a diario), según los últimos datos del Consejo General de Oficiales de Farmacéuticos (COF) y del Ministerio de Sanidad. Pero esto no va de enfrentamientos, sino de colaboración. Con estas cifras en la mano y ante las protestas generalizadas de los médicos, sobre todo, por la alta presión asistencial, ¿por qué no se cuenta más con las farmacias, presentes en municipios donde muchas veces son la única autoridad sanitaria?

Farmacéuticos y médicos explican casos concretos en los que ya están colaborando, más allá de las zonas rurales, donde suelen hacerlo habitualmente, al tiempo que hablan de una lista de servicios con muchos puntos suspensivos, que funcionan de forma dispar según las comunidades autónomas: dispensación excepcional o anticipada -habilitada solo en Andalucía, pero presente ya en el inminente concierto que se firmará en Madrid-, indicación farmacéutica (clave en síntomas menores), sustitución de formas farmacéuticas (no permitido, salvo excepciones), conciliación de la medicación al alta hospitalaria, participación en cribados, prevención de enfermedades y detección precoz, ayuda a víctimas de violencia de género, realización de test -no solo de covid-, elaboración de sistemas personalizados de dosificación (SPD), revisión de botiquines caseros a pacientes crónicos polimedicados, seguimiento farmacoterapéutico y diversas formas de colaboración con Salud Pública, como ya han demostrado durante la pandemia. Pero los farmacéuticos comunitarios tienen potencial para más.

Qué opina el paciente

De hecho, el 80% de los españoles cree que las farmacias pueden prestar más servicios y 9 de cada 10 reclama una mayor integración en AP. Así lo recordó el pasado 17 de diciembre Jesús Aguilar, presidente del Consejo General de COF, en la jornada Farmacia: cohesión social y salud pública, celebrada en el Senado, al referirse a una encuesta realizada por GAD3. En dicha jornada los políticos elogiaron a la farmacia: "Desde el poder legislativo tenemos que mejorar las condiciones en que desarrolláis vuestra importante tarea", dijo Cristina Narbona, vicepresidenta primera del Senado.

Mientras la Administración se decide o no a cumplir este cometido, hay profesionales que no permanecen de brazos cruzados. Así, al margen de esta larga lista de servicios, hay que hablar también de nombres y personas anónimas que tienen el ánimo de emprenderlos por el bien del paciente, aunque alarguen su jornada laboral.

Ahí aparecen las farmacéuticas Alicia Moro, Cristina Muñoz -farmacéutica delegada de zona- y Puy Heredia, que no están solas. Les acompañan los médicos Antonio Cabrera y Nuria Jiménez. Están unidos por el Proyecto DarocaFarmacias en Madrid, un programa de coordinación entre el Centro de Salud Daroca, en La Elipa (Madrid), y los farmacéuticos comunitarios de su zona básica de salud, que cumple más 10 años. Participan un total de 37 oficinas de farmacia, que se comunican con un centro en el que trabajan 95 profesionales sanitarios: 31 médicos, 6 pediatras y 30 enfermeras. Atienden un área urbana de unos 55.000 pacientes, a muchos de los cuales conocen e incluso visitan en sus domicilios.

De hecho, esto es lo que les une y es de lo primero que hablan nada más verse: "¡Anda! Mira qué bien. Ahí ya han acabado de instalar el ascensor", exclama Cabrera en la puerta de la farmacia de Muñoz. Y es que muchos pacientes viven en pisos sin elevador, como una señora pluripatológica e incapaz de moverse: "El único apoyo que tiene es el médico y el farmacéutico. Si no logra contactar con el centro de salud, lo hace con la farmacia. Cuando le prescribo una nueva medicación para el dolor, Cristina me dice cómo le ha ido", asegura Cabrera.

Y viceversa: "Si el parche de morfina que se pone para el dolor le va a caducar, en vez de derivar al paciente, llamo al médico y se resuelve de forma inmediata". Igualmente, Heredia añade que revisa con el médico, de manera instantánea, el tratamiento que necesita el paciente, a la hora de preparar los sistemas personalizados de dosificación (SPD) en la farmacia. "En el centro de salud tenemos una línea telefónica solo para farmacéuticos. Es oro para nosotros", explican.

¿Cómo se puede involucrar más al farmacéutico? Ana López-Casero, tesorera del Consejo General de COF, detalla que "la actividad que realiza la farmacia comunitaria ya es parte de la AP, pero hay muchas posibilidades que hemos visto en la pandemia y que quedan por explorar. Una de ellas, ser más eficientes en la comunicación con el equipo de AP".

Aparte, López-Casero distingue entre servicios asistenciales relacionados con la medicación y otros de salud pública. Entre los primeros, destaca servicios asistenciales concertados (adherencia, elaboración de SPD, revisión de la medicación...), como refleja el programa Consigue, del Consejo, con el seguimiento farmacoterapéutico: "Se evaluó y se cuantificó que permitía al sistema sanitario ahorrar 2.272 millones de euros, que vienen de reducir el número de visitas a los centros de salud, urgencias e ingresos hospitalarios".

No duda en hablar también de la necesidad de que el farmacéutico pueda cambiar las formas farmacéuticas en determinados casos y la dispensación excepcional para

situaciones urgentes. "Hay una amplia batería de servicios que se pueden hacer perfectamente", sostiene. Por ello, desde el Consejo defienden la reforma de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, "para establecer a nivel nacional un marco más flexible para las autonomías, que contemple la realidad actual, no la que había hace 10 años".

Aparte, destaca acciones puestas en marcha durante la pandemia, como la dispensación colaborativa con hospitales, con 32.000 pacientes que se han beneficiado en las cinco comunidades donde se ha activado.

En materia de salud pública no hay que olvidar, como recalco López-Casero en el Senado, que farmacias de 12 comunidades en las que residen 27 millones de habitantes colaboraron en la supervisión, realización y notificación de casos positivos covid a través de los test de autodiagnóstico. En resumen: un millón de pruebas y 110.000 positivos notificados en un corto periodo de tiempo coincidente con el pico de la sexta ola. En algunas farmacias incluso, como en Baleares y Cataluña, se tramitaron certificados de baja médica.

Protocolos con farmacias

Ahora, farmacias de Tenerife están trabajando también con Salud Pública en la detección de picaduras del mosquito *aedes aegypti*, transmisor del zika o el dengue.

En cuanto a ideas para descongestionar AP, Manuel Ángel Galván, presidente del COF de Tenerife, explica a este medio que allí están trabajando en establecer un protocolo con centros de salud para discernir si hay pacientes que deben ser derivados al médico o pueden ser tratados por el farmacéutico: "La idea es hacer un pilotaje".

También comenta que desde diciembre tienen un protocolo de comunicación con dos centros de salud en torno a incidencias con el tratamiento de los pacientes: "Estamos informando vía correo electrónico, con un protocolo definido con unos seis puntos trazados (error de dosificación, tratamiento caducado...) y en unas tres horas estamos obteniendo una respuesta del centro de salud. Así evitamos citas; con la Administración la cosa va más lenta", sostiene.

En este contexto, Eduardo Satué, vicepresidente 2º de la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (Sefac), indica a este periódico que "la farmacia comunitaria puede y debe complementar las actuaciones realizadas desde el centro de salud, especialmente las del médico de familia, y también desde el hospital. Estas actuaciones deben enmarcarse como algo propio e integrado en la práctica diaria, antes que actuaciones puntuales o limitadas a periodos de emergencia. De esta forma, se trata de que el farmacéutico comunitario forme parte del equipo de atención primaria y se genere un circuito asistencial entre los diversos profesionales de atención al paciente".

Entre los campos de actuación más relevantes, Satué subraya cinco: dispensación excepcional para resolver problemas de acceso a medicamentos de los pacientes y riesgos de adherencia (renovación de recetas...), que obligan al paciente a regresar al centro de salud con visita al médico; atención protocolizada en la farmacia de síntomas menores (indicación farmacéutica), con

derivación al centro de salud en caso necesario; vacunación directa en enfermedades transmisibles relevantes, como la gripe o la covid a adultos; seguimiento farmacoterapéutico encaminado a mejorar los resultados de salud por el uso de medicamentos, dispositivos médicos y productos sanitarios (medición de la presión arterial, peso, talla, colesterol...), y cribados de detección de patologías prevalentes, relevantes e infradiagnosticadas, sean crónicas (diabetes, hipertensión, dislipemia, EPOC...) o infecciosas (estreptococos, VIH, cándida, covid-19...).

Asimismo, considera necesario que haya reformas legislativas. Así lo subrayó también Aguilar en el Senado, al referirse a la Ley de creación de la Agencia estatal de Salud Pública y a la reforma de la Ley de Garantías y uso de los Medicamentos y Productos Sanitarios, en aras de que el farmacéutico gane peso en salud pública.

En concreto, Satué opina que el farmacéutico comunitario español tiene "una capacidad de "actuación muy limitada, ya no solo sobre los problemas de acceso al medicamento, sino también en la gestión de la atención sanitaria a los ciudadanos y, más específicamente, de su farmacoterapia". Por ello, opina que "la Ley de Garantías debería contemplar la dispensación excepcional dentro de un marco protocolizado y de colaboración con el médico y garantista para el paciente. En segundo lugar, se debería incorporar a la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) ciertos servicios profesionales farmacéuticos asistenciales en colaboración con los centros de salud, que permitirían descongestionar la atención primaria. En tercer lugar, deberían autorizarse guías de actuación con los médicos prescriptores para el seguimiento farmacoterapéutico".

A su vez, el vicepresidente 2º de Sefac comenta que "otros países desarrollados han avanzado de manera decidida a la hora de conferírle un amplio espectro de intervenciones encaminadas a personalizar y adaptar la medicación al paciente. Por poner ejemplos, Canadá o Reino Unido permiten que el farmacéutico, en colaboración con el médico de familia y de forma protocolizada, pueda adaptar la medicación a la necesidad del paciente, como es el caso de cambiar la forma farmacéutica o renovar la prescripción para optimizar la adherencia y los resultados de salud. Este tipo de responsabilidades han sido apoyados por la Comisión Europea (Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH) European Commission. Task shifting and health system design 2019)".

A pesar de que en centros de salud como en el de Daroca tienen una línea telefónica habilitada para farmacéuticos y un e-mail, reivindican un canal de comunicación directo en la receta electrónica que, a día de hoy, no existe en España y en la que están trabajando muchas autonomías. Tan solo tienen la anulación cautelar, una herramienta que permite al farmacéutico bloquear una prescripción al detectar cualquier anomalía (posologías erróneas, duplicidades...). Pero esta comunicación está ligada a un medicamento y a un médico, y no hay feedback: "Si se va de vacaciones, esta anulación no le pasa al compañero que le sustituye, y el fármaco se queda bloqueado hasta que vuelva de vacaciones o de una baja", señala Muñoz.

"El problema es que esto va personalizado y tenemos muchas plazas de médico sin cubrir. Esto es un problema, pero es que realmente no tener médico es ya un problema", subraya Cabrera.

La anulación cautelar ya está operativa en Madrid, pero admiten que los farmacéuticos no la están utilizando por miedo y desconocimiento. Por ello ahora están inmersos en un piloto:

"Falta formación. Este proyecto aparece en el concierto, pero no se conoce. Por falta de información pensábamos que esta herramienta entorpecía más que ayudaba, por lo que estamos intentando protocolizarlo", dice Muñoz.

Cambios de formas farmacéuticas

Mucho ha evolucionado el proyecto de Daroca desde aquellos primeros días de 2012 en que una enfermera iba y venía del centro de salud a las farmacias para dar con la talla exacta de un paciente para una media. A día de hoy, es el médico el que envía al paciente a la farmacia para que el farmacéutico le diga su talla exacta del absorbente o la media. Luego, el paciente acude ya con una talla exacta para que se lo prescriba el médico. Y es que esta es una de las otras muchas trabas con las que tiene que lidiar el farmacéutico y el médico: legalmente en muchas autonomías no se permite al farmacéutico cambiar tallas o sabores de dietoterápicos prescritos por el médico.

Estos médicos y farmacéuticos consideran imprescindible que el farmacéutico pueda hacer sustituciones y cambios de formas farmacéuticas de una forma protocolizada, sin que sea una excepcionalidad, como ha ocurrido recientemente con los problemas de suministro de la amoxicilina oral pediátrica y la autorización temporal de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps) para que el farmacéutico pueda hacer sustituciones. "Por ejemplo, si no tienes atorvastatina de 40 comprimidos, lo ideal sería que el farmacéutico pudiera dar dos cajas de 20", afirma Cabrera. "Esta cosa tan tonta como es el cambio de tamaño, no se puede hacer", se lamenta Moro. "O ¿no tienes comprimidos? Pues dale cápsulas", dice Jiménez desde el ámbito de la prescripción. Estos problemas, dicen, van en aumento con los desabastecimientos. "No estamos hablando de dispensar lo que te dé la gana, sino de hacerlo de una manera protocolizada y para situaciones concretas, como los desabastecimientos", afirma Cabrera.

Dispensación excepcional

Solo funciona en Andalucía, tras el verano de 2020; se ha estado haciendo en Cataluña durante la pandemia y está contemplado en el inminente concierto de Madrid. Ernesto Cervilla, vicepresidente del consejo andaluz de COF (Cacof) y presidente del COF de Cádiz, explica en qué consiste y cómo está descongestionando la AP: "Se lo planteamos al Servicio Andaluz de Salud (SAS) porque nos parecía un servicio que ayudaría a descongestionar. Funciona con unos condicionantes. Si a una persona se le ha caducado un tratamiento crónico, exceptuando lo que son estupefacientes, con el que lleva al menos tres meses y está caducado desde hace menos de un mes, le podemos dispensar una unidad de ese envase, y ya le buscamos la cita en AP. Así se lo podemos proporcionar a las personas que les ha caducado sin que se dieran cuenta y no se quedan sin él".

Eso sí, comenta que ellos tienen la facilidad de contar con una herramienta informática propia en Andalucía: AxónFarma: "Así evitamos que un paciente vaya por las farmacias recogiendo diferentes tratamientos, porque ya se queda registrado. Nosotros, como Consejo andaluz, lo autoregulamos, enviando unos ficheros a la Administración. Así hemos desatascado sobre todo

las urgencias, porque en estos casos era donde acudían los pacientes, para que les prescribieran el tratamiento que se les había acabado".

Muñoz explica que el problema que tienen las farmacias sin tanta comunicación con el médico es que si al paciente no le han renovado el tratamiento, el médico suele decirles que le adelanten la medicación en la farmacia: "Y esto no está permitido por ley".

Rafael Areñas, vicepresidente tercero del COF de Madrid, que está a punto de firmar con la Administración su concierto para oficinas de farmacia -con mucha carga asistencial-, subraya la importancia que tiene el farmacéutico a la hora de dispensar para síntomas menores. "Hay países donde los pacientes no van a los centros de salud para patologías menores, sino directamente a las farmacias. Para catarros, conjuntivitis, infecciones de orina... En Escocia se ha llegado a un protocolo con un catálogo de medicamentos"; catálogo que incluye hasta algunos antibióticos, impensable hoy por hoy en España. Y pone un ejemplo: "Una infección urinaria es una fosfomicina de 3 gramos durante 2 días. No hay mayor problema en que lo dispensáramos y evitaríamos muchas visitas a centros de AP".

Indicación farmacéutica

Sobre esto, resume que en Inglaterra hay tres categorías de farmacias según los servicios que presta, con un pago especial en función de las intervenciones: "Unas están preparadas para seguimiento, aunque aquí lo hacemos todas. Luego habría un segundo grado para patologías menores y un tercero para servicios de análisis clínicos, por ejemplo. Cobran un fijo y un extra por servicio".

En cuanto al coste, también es claro: "Es mucho más cara una consulta en un centro de salud. Está cuantificado. Por ejemplo, una consulta de Enfermería en Madrid, que puede ser una toma de tensión, se valora en 23 euros, cuando en la farmacia cobramos 1 euro o ni lo cobramos".

Tras la jornada Farmacia: cohesión social y salud pública, celebrada en el Senado el 17 de enero, este medio habló con Beatriz Martín, portavoz del Grupo Democrático (Teruel Existe) en la Comisión de Despoblación y Reto Demográfico del Senado, que puso sobre la mesa servicios adicionales que ella ha comprobado que funcionan. Reside en Bueña (Teruel), con 50 habitantes, consultorio solo un día a la semana y botiquín el mismo día.

En pandemia...

Aun así, señala que la farmacéutica renueva tratamientos y dispensa para síntomas menores; destaca servicios como la dispensación de medicamentos hospitalarios en la farmacia.

¿Cómo facilitó el proyecto DarocaFarmacias la forma de afrontar la pandemia a médicos y farmacéuticos? "Muchísimo. Atención primaria es muy accesible porque hay un centro de salud en cada barrio, pero la farmacia está al pie de la casa de los pacientes. Al final son muchos años de relación con los farmacéuticos, les tienen mucha confianza y han sido muy importantes para detectar problemas, no solo de medicamentos, sino en cuanto a detección de pacientes vulnerables", explica Jiménez. A ella le han llegado

a llamar los farmacéuticos para decirle que alguno no había bajado a por su medicación o estaba enfermo.

Es más. Moro, farmacéutica que participó en la creación del proyecto hace 10 años y ahora es vocal no ejerciente del COF de Madrid, detalla la importancia de esta detección. Y explica que desde finales de enero las farmacias participarán en un proyecto de la Comunidad de Madrid para concienciar sobre la soledad en los ancianos. Se refiere al programa Madrid Te Acompaña, dirigido a personas mayores de 65 años, que se presentó el pasado 26 de enero.

También han colaborado en campañas de deshabitación de benzodiacepinas, con médicos, farmacéuticos y enfermeras, y en cursos de formación.

Proyectos como el de Daroca no existen solo en Madrid, donde cada vez más barrios les consultan para ponerlo en marcha, sino también en ciudades como Zaragoza, con el centro de salud La Jota, del que ya informó este periódico.

Al margen de comunicaciones médico-farmacéutico dentro de proyectos, también hay contactos a nivel individual dentro de las ciudades. Es el caso de Celia Barandela, farmacéutica en Eibar (Guipúzcoa), que no ha tenido la suerte de mantener una comunicación fluida con su centro de salud, pero sí tiene un médico de confianza, Silvia González Carranza, y se ayudan: "Hubo un intento de comunicación entre médicos del centro de salud y farmacéuticos, pero Osakidetza exigía que, como mínimo, hubiera una o dos comunicaciones mensuales. ¿Qué ocurre? Hay pacientes que no lo necesitan. Yo debería tener la capacidad de comunicarme cuando sea necesario... Y el teléfono del centro de salud no siempre lo atienden".

Por ello, ante cualquier duda, consulta a González Carranza: "Nos conocimos en un curso y siempre hemos sido muy cercanas, aunque sus pacientes casi no van a mi farmacia. Mi ambulatorio de referencia está en la otra punta de Eibar. Ella también me llama cuando hay problemas de suministro con medicamentos, para ver qué tratamientos hay disponibles".

Sobre el día a día, Barandela explica que "hay cosas ridículas. Al final, Enfermería tiene la capacidad de reescribir cosas, cuando a nosotros, que somos los especialistas en el medicamento, no se nos permite".

En este contexto, hay quien apuesta por que las farmacias sean consideradas como "centros de baja complejidad asistencial". Así lo ha defendido en algún foro Luis de Palacio, presidente de la Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles (FEFE), que detalla el concepto a este medio: "Es ir un poquito más allá, con un poco más de compromiso o de necesidad de regulación. Lo que está pidiendo toda la profesión es que se integre a las farmacias en AP, como dijo también Jesús Aguilar en el Senado. Pero esa integración es muy complicada con la definición que tenemos de establecimiento sanitario; los legisladores, y mucha gente en general, entiende que un establecimiento sanitario es una tienda. Por eso hablo de cambiar el régimen y que se conviertan en centros de baja complejidad, aunque esto no va a llegar nunca. Para ello habría que reformar la Ley 16/1997, de 25 de abril, de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia, que firmó Aznar".

También coincide con Javier Castrodeza, catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública en la Universidad de Valladolid y exsecretario General de Sanidad y Consumo del Ministerio de Sanidad -entre otros cargos-, al pensar que para una mayor integración de las farmacias debería reformarse la Ley General de las Profesiones Sanitarias de 2003, "pero es un melón complejo donde alguien debe hacer de rey Salomón". Y añade que "los farmacéuticos somos los que más sabemos de medicamentos. En otros países incluso prescribimos, y con las guías podríamos prescribir en síntomas menores, descongestionando AP, como en Reino Unido".

'Help us-help you': la campaña británica

El Gobierno de Reino Unido no se lo ha pensado dos veces y ha recurrido a la farmacia para descongestionar la atención primaria y hospitalaria. ¿Cómo lo ha hecho? Golpeando en las mentes de sus ciudadanos con potentes acciones.

A finales de 2022 el Servicio Nacional de Salud británico (National Health Service, NHS) impactó con una influyente campaña publicitaria, de M&C Saatchi, para que el paciente acuda a la farmacia a tratar sus síntomas menores. Así, como si se tratase de una película de terror, un spot televisivo muestra a diferentes personas en estado de shock: "¿Algún farmacéutico en la sala?", grita desquiciada una mujer en una sala de cine, palomitas en mano, junto a su amiga, a quien le duelen los oídos. U otra que se levanta, también gritando, de la mesa en la que está cenando con su pareja, que se halla en pleno estallido de conjuntivitis. O un padre que necesita un farmacéutico para su hija, que no para de toser...

Son distintas situaciones en las que un farmacéutico puede actuar. Es una nueva fase de la campaña Help Us Help You -de nueve semanas de duración y valorada en casi 30 millones de libras-, lanzada antes de la pandemia, en febrero de 2019. Es decir, ha llegado a su tercer año. ¿El objetivo? Incrementar el uso de la farmacia en problemas de salud menores, como tos, resfriados, dolor de garganta, problemas estomacales, entre otros, que no requieren cita con el médico de cabecera. Y, en caso de necesitarla, les derivan.

Para justificar esta campaña, el NHS se basa en que las farmacias británicas son visitadas por un millón de personas cada día, dato que en España es incluso mayor (más de dos).

Primer ministro

Esta apuesta por la farmacia comunitaria viene también propiciada por la biografía de Rishi Sunak, primer ministro británico, cuya madre es farmacéutica y su padre médico. De hecho, en agosto visitó la botica que su madre tenía en Sothampton, al sur del país, donde destacó que el haberse criado en un establecimiento como ese, pequeño y ofreciendo servicios comunitarios, le ha dado unos valores que pretende transmitir.

Con la vista puesta fuera de nuestras fronteras, Lorenzo Armenteros, portavoz de la SEMG, indica que el papel del farmacéutico en España tendría que modificarse: "En otros países tienen incluso consulta, y aquellos con autorización del Estado y formación adecuada pueden hasta vacunar. El farmacéutico es un licenciado superior, con un conocimiento muy intenso de lo que son los fármacos y los productos farmacéuticos, y debemos

aprovechar su potencialidad al máximo para hacer un mejor y más racional consumo de la sanidad”.

Utilidad de los diagnósticos alertantes CIE-10 para identificar acontecimientos adversos por los medicamentos en los servicios de urgencias

Jesús Ruiz Ramos, Marc Santos Puig, Laia López Vinardell, et al
Farmacia Hospitalaria 25 de enero de 2023 DOI: DOI: [10.1016/j.farma.2023.01.001](https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.01.001)

Introducción

Los acontecimientos adversos por medicamentos (AAM), definidos como cualquier daño grave o leve causado por el uso terapéutico (incluyendo la falta de uso) de un medicamento¹, son un problema importante de salud pública, relacionado de forma frecuente con iatrogenia evitable. Se estima que aproximadamente el 5-10% de los ingresos hospitalarios y entre el 10-30% de las visitas a los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) son el resultado de AAM, considerándose en su mayoría como prevenibles²⁻⁴.

Varios estudios publicados en la última década han demostrado que la implementación de programas multidisciplinarios enfocados a la prevención secundaria de los AAM en los pacientes que sufren un primer episodio puede ser una estrategia efectiva para reducir el riesgo de nuevas consultas sanitarias e ingresos hospitalarios⁵⁻⁸. No obstante, pese a ser un problema de salud altamente prevalente, hasta la fecha no se ha sistematizado el uso de herramientas que permitan identificar pacientes cuyo motivo de asistencia a los SUH pueda estar relacionado con un acontecimiento adverso por su medicación, siendo este un grupo de pacientes con un alto riesgo de nuevas consultas a urgencias a corto plazo⁴ y, por tanto, candidatos a programas de atención farmacéutica centrados en la mejora de su farmacoterapia.

La Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE) ha sido durante muchas décadas el instrumento esencial para la comparación nacional e internacional del nivel de salud de la población⁹. En España, desde el año 2016 se utiliza el sistema de clasificación CIE-10-ES. Estos códigos son de gran utilidad para agrupar los motivos de asistencia sanitaria y resultan también una herramienta potencialmente útil para identificar pacientes cuyo diagnóstico oriente a un AAM. En este sentido, varios estudios han utilizado la codificación CIE para identificar pacientes con AAM como motivo de ingreso hospitalario^{10,11}, pero la experiencia descrita sobre su aplicación en el ámbito de los SUH es aún reducida.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar la utilidad de una herramienta basada en los códigos diagnósticos CIE-10 para identificar pacientes que consultan a un servicio de urgencias por AAM.

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que los códigos diagnósticos CIE-10 K59.0-Estreñimiento, I16.9-Crisis hipertensiva e I95.1-Hipotensión ortostática permitieron detectar un gran número de pacientes que acudieron a urgencias por AAM, mientras que los diagnósticos E11.65-Diabetes mellitus tipo 2 con hiperglucemia y E16.2-Hipoglucemia no especificada presentaron una capacidad superior al 70% para detectar pacientes con AAM.

Las herramientas de cribado con diagnósticos alertantes para detectar AAM constituyen una estrategia desarrollada con éxito en varios países^{15,16}, habiéndose incorporado a los sistemas electrónicos de prescripción. El enfoque novedoso presentado en este estudio se centra en aplicar esta herramienta de detección de AAM en un SUH, para identificar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de programas de atención farmacéutica individualizados, a fin de reducir el alto riesgo de nuevas visitas a urgencias o reingresos^{3,4}.

Los programas de prevención secundaria en los pacientes de alto riesgo de AAM han demostrado ser efectivos para prevenir nuevas consultas a los SUH y reingresos hospitalarios^{5,12}. No obstante, la carga asistencial de los SUH, que ofrecen una atención continua de 24 h, impide poder identificar adecuadamente a todos los pacientes atendidos por acontecimientos adversos asociados a su tratamiento. Es por ello que disponer de herramientas de identificación de estos pacientes, que permitan una actuación precoz tras el alta, es un elemento que facilitaría el abordaje de este tipo de programas. En los 310 pacientes que presentaron AAM fue posible aplicar medidas de prevención secundaria (conciliación de la medicación y revisión centrada en la persona, llamada telefónica a las 48 h y contacto con el siguiente proveedor de salud).

De acuerdo con los datos obtenidos, la codificación al alta de pacientes con diagnóstico de diabetes y alteraciones de la glucemia (E10.1, E10.2), así como las crisis hipertensivas (I16.9), presentaron una capacidad superior al 70% para detectar consultas relacionadas con fracasos en la farmacoterapia, debiendo ser considerados por tanto como diagnósticos alertantes de pacientes candidatos a la implementación de estrategias de prevención secundaria. Por otro lado, pese a la reducida asociación entre el diagnóstico K59.0-Estreñimiento y AAM, próxima al 30%, la alta frecuencia de pacientes dados de alta con este diagnóstico ha permitido detectar un importante número de pacientes con AAM.

Los casos de estreñimiento asociados a fármacos, codificados en nuestro análisis como falta de tratamiento con laxantes, han supuesto un número relevante de casos. Es conocido que la alta carga anticolinérgica en el tratamiento crónico de pacientes frágiles, así como el uso de fármacos opioides contribuyen a gran parte de las consultas a los SUH por este diagnóstico^{17,18}, siendo su análisis de especial interés. El uso de este código diagnóstico en grupos de pacientes específicos (pacientes frágiles, paliativos o psiquiátricos) probablemente aumentaría el porcentaje de AAM detectados. Cabe destacar que los diagnósticos D62- Anemia poshemorrágica aguda e I74.3- Embolia y trombosis de arterias de los miembros inferiores presentan una baja asociación con AAM, siendo por tanto el análisis de los pacientes con estos

diagnósticos de escasa rentabilidad para detectar mejoras en la farmacoterapia.

Este estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, su carácter unicéntrico limita los resultados a las particularidades en la codificación del centro en el que se realizó el análisis. No obstante, la codificación CIE-10 es un sistema universal y la metodología de nuestro estudio puede ser un punto de partida para abordar su replicabilidad en otros centros. Por otro lado, la selección de los CIE-10 objeto de estudio se ha basado en un consenso de expertos del centro, con base en los datos disponibles de consultas frecuentes a urgencias por AAM en el propio centro, quedando excluidos aquellos CIE-10 menos prevalentes. Estudios previos han encontrado asociación de entre otros diagnósticos al ingreso y AAM^{19,20}, siendo descartados en nuestro estudio por su baja frecuencia en la unidad. Futuros estudios con un mayor tamaño muestral deben abordar este

problema y analizar la sensibilidad de estos códigos diagnósticos menos frecuentes en los SUH. Además, debido a la metodología propia de la recogida de datos, nuestro estudio no ha permitido analizar la sensibilidad de estos códigos para detectar la totalidad de pacientes que consultan los SUH por AAM. No obstante, la metodología presentada permite detectar un gran número de pacientes, hasta ahora no identificados, candidatos a la mejora de su farmacoterapia.

En resumen, los códigos CIE-10 son una herramienta de utilidad para identificar pacientes que consultan los SUH con AAM, pudiendo ser utilizados para abordar intervenciones de prevención secundaria individualizadas con el objetivo de prevenir nuevas consultas al sistema sanitario.

Puede leer el artículo completo en el en:

[10.1016/j.farma.2023.01.001](https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.01.001)

La FDA exige sobres de devolución por correo para los analgésicos opioides dispensados en sitios de cuidado ambulatorio

FDA, 4 de abril de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-exige-sobres-de-devolucion-por-correo-para-los-analgescicos-opioides-dispensados-en-sitios-de>

Hoy, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) anunció que exige a los fabricantes de analgésicos opioides dispensados en sitios de cuidado ambulatorio que pongan a disposición de las farmacias ambulatorias y otros dispensadores sobres prepagados para devolución por correo como una opción adicional de eliminación de analgésicos opioides para los pacientes.

“Ampliar las opciones que puedan impactar la eliminación de opioides, como los sobres de devolución por correo y la eliminación en el hogar, para que los pacientes se deshagan de manera segura de los medicamentos opioides no utilizados, es parte del enfoque integral de la agencia para combatir la crisis de sobredosis”, dijo el comisionado de la FDA, el doctor Robert M. Califf. “Creemos que estos esfuerzos no solo aumentarán las opciones de eliminación convenientes para muchas personas en los Estados Unidos, sino que también reducirán las desafortunadas oportunidades de uso no médico, exposición accidental, sobredosis y posibles nuevos casos de trastorno por uso de opioides. Nos complace dar este primer paso fundamental para aumentar las opciones de sobres de devolución por correo en alianza con el Servicio Postal de los Estados Unidos”.

La FDA emitió hoy un aviso a todos los fabricantes de analgésicos opioides utilizados en sitios de cuidado ambulatorio de que deben presentar la modificación propuesta a la Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos de Analgésicos Opioides (OA REMS, por sus siglas en inglés) [1] en un plazo de 180 días posteriores a la fecha de la carta de notificación. La agencia prevé la aprobación de la REMS modificada en 2024. Cuando esta se implemente, las farmacias para pacientes ambulatorios y otros dispensadores tendrán la opción de solicitar sobres prepagados para devolución por correo a los fabricantes de analgésicos opioides, que luego podrán proporcionar a los pacientes que consumen analgésicos opioides recetados. La modificación de la REMS también requiere que los fabricantes desarrollen materiales educativos para los pacientes sobre la eliminación segura de los analgésicos opioides, que las farmacias

para pacientes ambulatorios y otros dispensadores también pueden proporcionar a los pacientes.

Estas medidas se adoptaron después de la emisión de un aviso del Registro Federal [2] en abril de 2022 que buscaba recopilar comentarios de la población sobre una posible modificación de la OA REMS para exigir que se entreguen sobres de devolución por correo y se brinde educación sobre la eliminación segura de analgésicos opioides administrados en un entorno ambulatorio.

Por lo general, los pacientes informan que tienen analgésicos opioides no utilizados después de los procedimientos quirúrgicos y muchas personas en los Estados Unidos obtienen acceso a los opioides a través de amigos o familiares que tienen opioides no utilizados. Los datos muestran que educar a los pacientes sobre las opciones de eliminación puede aumentar la tasa de eliminación de los opioides no utilizados y que brindar una opción de eliminación junto con la educación podría aumentar aún más esa tasa.

Actualmente, existen múltiples programas de sobres de devolución por correo que operan en los Estados Unidos y los sobres de devolución por correo están disponibles comercialmente a través de múltiples entidades. Existen reglamentaciones y políticas de larga data, bajo la Administración de Control de Drogas y el Servicio Postal de los Estados Unidos, para garantizar que los sobres de devolución por correo no tengan descripción, sean adecuados para su propósito y puedan transportar de manera segura los medicamentos no utilizados desde el hogar del paciente hasta el lugar donde se eliminarán.

“El Servicio Postal de los Estados Unidos se enorgullece de colaborar con la FDA para expandir el uso de sobres de devolución por correo como una opción de eliminación segura para los analgésicos opioides recetados”, expresó Steven Monteith, director de atención al cliente, director de marketing y vicepresidente ejecutivo del Servicio Postal. “Al servicio de casi

165 millones de direcciones cada día, con más de 31,000 tiendas minoristas en todo el país, el Servicio Postal facilita que las personas en los Estados Unidos se deshagan de los medicamentos recetados no utilizados para ayudar a prevenir la exposición accidental y la sobredosis”.

La FDA continúa considerando formas adicionales de aumentar la eliminación segura de los analgésicos opioides no utilizados. Específicamente, la agencia está explorando si a los fabricantes de analgésicos opioides también se les debe exigir que pongan a disposición de los pacientes a los que se les recetan analgésicos opioides productos de eliminación a domicilio. En un esfuerzo por evaluar más a fondo esta posible opción, la agencia participará en el taller, Definición y evaluación de sistemas de eliminación de medicamentos en el hogar para los analgésicos opioides [3], a fin de examinar las opciones actuales de eliminación en el hogar organizadas por el Foro sobre Descubrimiento, Desarrollo y Traducción de Fármacos de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina (NASEM, por sus siglas en inglés) en junio de 2023. La FDA también emitió un aviso del Registro Federal [4] para reunir información y comentarios de la población con el objetivo de contribuir a la evaluación de los métodos de eliminación en el hogar.

Estos esfuerzos colectivos son parte de la implementación de la agencia del Marco de prevención de sobredosis de la FDA que tiene como objetivo prevenir las sobredosis de drogas y reducir las muertes a través de acciones creativas y de gran impacto. La FDA continúa enfocada en responder a todas las facetas del

consumo de sustancias, el consumo indebido, los trastornos por el consumo de sustancias, la sobredosis y la muerte en los Estados Unidos a través de las cuatro prioridades del marco, que incluyen; apoyar la prevención primaria al eliminar la exposición inicial innecesaria a medicamentos recetados y la prescripción prolongada inapropiada; fomentar la reducción de daños a través de la innovación y la educación; avanzar en el desarrollo de tratamientos basados en evidencia para los trastornos por consumo de sustancias; y proteger al público de medicamentos no aprobados, desviados o falsificados que presenten riesgos de sobredosis.

Referencias

1. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/rems/index.cfm?event=REMSDetails.page&REMS=17>
2. Federal Registry. Providing Mail-Back Envelopes and Education on Safe Disposal With Opioid Analgesics Dispensed in an Outpatient Setting; Establishment of a Public Docket; Request for Comments. 21 de abril de 2022
<https://www.federalregister.gov/documents/2022/04/21/2022-08372/providing-mail-back-envelopes-and-education-on-safe-disposal-with-opioid-analgesics-dispensed-in-an>
3. National Academies. Defining and Evaluating In-Home Drug Disposal Systems for Opioid Analgesics
<https://www.nationalacademies.org/event/06-26-2023/defining-and-evaluating-in-home-drug-disposal-systems-for-opioid-analgesics>
4. Federal Registry. In-Home Disposal Systems for Opioid Analgesics; Request for Information, 4 de abril de 2023
<https://www.federalregister.gov/documents/2023/04/04/2023-06650/in-home-disposal-systems-for-opioid-analgesics-request-for-information>

Amazon lanza una suscripción mensual de cinco dólares que cubre medicinas básicas

EFE

20 minutos, 24 de enero de 2023

<https://www.20minutos.es/noticia/5095055/0/amazon-lanza-suscripcion-mensual-cinco-dolares-cubre-medicinas-basicas/>

Los fármacos incluidos sirven para tratar un 80% de las enfermedades más habituales.

Amazon ha lanzado este martes (24 de enero), dentro de su estrategia de expansión en el negocio médico y farmacéutico, una nueva suscripción de cinco dólares al mes llamada RxPass, que presenta como un servicio que dará "acceso a los medicamentos genéricos más comúnmente prescritos y que sirven para tratar un 80% de las enfermedades más habituales".

El servicio es, por el momento, accesible solo para los titulares de Amazon Prime en la mayoría de los estados de EE UU, y la empresa asegura que ese precio de cinco dólares al mes "no esconde tasas ni recargos", según el comunicado de la compañía líder en comercio en línea.

El nuevo plan ahorrará, además, las visitas a la farmacia, aunque eso ya sucedía para los usuarios de Amazon Pharmacy, servicio creado en 2020.

Mientras Amazon Prime ofrece envíos gratuitos en un día, el plan barato ampliará el plazo a 48 horas.

Ser titular de un seguro médico no es necesario para suscribirse al RxPass, aunque en ese caso el comunicado da a entender que los pacientes con enfermedades crónicas y que necesiten más de dos medicamentos al mes tendrán una vía de descuentos, distinta que no cubrirá el nuevo servicio.

En noviembre lanzó Amazon Clinic

El pasado noviembre, Amazon ya lanzó Amazon Clinic, división de cuidados médicos básicos en línea que presentó como la alternativa para acceder a un médico o un paramédico "sin citas ni salas de espera".

Ese servicio permite, según la compañía, acceso rápido para tratar problemas relativamente comunes, como infecciones urinarias, jaquecas, pérdida de cabello, alergias, caspa o incluso control anticonceptivo.

Amazon Clinic y Amazon Pharmacy representan, así, una nueva línea de expansión comercial del gigante tecnológico, en un sector vital para el público de Estados Unidos, al tratarse de un país donde las familias dedican una gran cantidad de sus recursos en gastos médicos por no existir un sistema generalizado de seguridad social.

Los protocolos dirigidos por farmacéuticos mejoran la sedación en la UCI (*Pharmacist-Led Protocols Improve ICU Sedation*)

Gina Shaw

Pharmacy Practice News, 19 de enero de 2023

<https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/01-23/Pharmacist-Led-Protocols-Improve-ICU-Sedation/69211>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: cuidados intensivos, sedación de pacientes en cuidados intensivos, sedar a pacientes intubados, papel del farmacéutico

Establecer la profundidad con la que hay que sedar a los pacientes que están en la UCI sigue siendo complicado, pero varios estudios demuestran que los protocolos dirigidos por farmacéuticos pueden mejorar la gestión de estos casos difíciles, según dijeron los farmacéuticos de cuidados intensivos en el Midyear Clinical Meeting & Exhibition de la ASHP 2022.

Durante la última década ha ido surgiendo evidencia para demostrar que la sedación profunda en la UCI se asocia con peores resultados en comparación con la sedación superficial, dijo Jeremy DeGrado, PharmD, gerente de práctica de farmacia clínica en cuidados críticos en Brigham and Women's Hospital, en Boston. Estos peores resultados incluyen un mayor tiempo hasta la extubación y menor supervivencia intrahospitalaria y a largo plazo (*Crit Care* 2015;19[1]:197; *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186[8]:724-731; *Intensive Care Med* 2013;39:910-918; *Crit Care Med* 2018;46[3]:471-479).

Según un estudio reciente publicado en *Critical Care*, es frecuente que en la UCI se induzca una sedación profunda temprana, incluso en pacientes diagnosticados con covid-19. Los investigadores también observaron que los resultados favorecían la sedación ligera en lugar de la profunda, con más días sin ventilación, sin UCI y sin hospitalización y menor mortalidad (todos $P < 0,001$). La odds ratio de mortalidad de los pacientes con sedación profunda fue de 3,49 en comparación con los que recibieron sedación ligera (86 frente a 12; 30,4% frente a 11,1%) (*Crit Care* 2022;26:179).

En base a los datos de los ensayos controlados aleatorizados, la sedación ligera se recomienda en las Guías de Práctica Clínica de 2018 de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos para la Prevención y el Manejo del Dolor, la Agitación/Sedación, el Delirio, la Inmovilidad y la Alteración del Sueño en Pacientes Adultos en la UCI (conocidas como las guías PADIS) (bit.ly/3BH66xX). Sin embargo, la aplicación generalizada de estrategias de sedación más ligeras se ha visto obstaculizada por las dificultades existentes en las UCI que tienen gran actividad y recursos limitados.

"Aunque sabemos que la sedación profunda tiene más probabilidades de producir malos resultados, en la práctica clínica ha sido difícil mantener a las personas en sedación ligera, sobre todo en las primeras fases de su estancia en la UCI", dijo el Dr. DeGrado. "Se puede tener la percepción de que es más seguro que el paciente esté sedado más profundamente, sobre todo en las primeras fases, mientras dejamos que se asiente el problema que ocasionó su ingreso en la UCI, como sepsis, neumonía o traumatismo".

Es fácil para los clínicos centrarse en otras tareas y darse cuenta después de varios días de que el paciente todavía está en sedación moderada o profunda, dijo, "cuando en teoría estás

tratando de hacer la transición hacia la atención dirigida por objetivos."

Las guías PADIS de 2018 sugieren que, en adultos intubados críticamente enfermos, se pueden utilizar protocolos de interrupción diaria de sedantes y sedación dirigida protocolizada por enfermería para alcanzar y mantener un nivel ligero de sedación. "Pero incluso si se hacen cosas como interrumpir la sedación y combinarlo con una prueba de respiración espontánea, en muchas instituciones eso [sólo] se hace una vez al día", dijo el Dr. DeGrado. "Los hospitales titulan los vasopresores hasta el objetivo constantemente, pero con la sedación hacemos titulaciones mucho menos frecuentes y a menudo dejamos que [los pacientes] se queden en el mismo nivel hasta que volvemos a analizarlo oficialmente".

Reconoció que los pacientes ligeramente sedados pueden ser difíciles de tratar en la UCI. "Los pacientes que están más sedados no intentan quitarse los tubos y las vías", dijo el Dr. DeGrado. Aunque los cuidadores pueden utilizar estrategias no farmacológicas para ayudar a calmar y orientar a los pacientes, no siempre están disponibles. "Históricamente hemos recurrido a cuidadores para compartir la responsabilidad y minimizar la carga que supone, porque sabemos que es bastante laborioso", dijo el Dr. DeGrado, "pero no tenemos tanto acceso como nos gustaría".

Los ponentes describieron varias estrategias para optimizar la gestión de la sedación durante la sesión de la ASHP.

El Dr. DeGrado hizo hincapié en que las prescripciones de medicación deben ser muy claras en cuanto a la titulación de la sedación, y éstas se deben cambiar según sea necesario. "Al hacer las rondas, siempre revisamos una lista de comprobación de seguridad para ver si el paciente es apto para despertarse espontáneamente o para hacer una prueba de respiración espontánea", dijo. "Si el paciente está sometido a un modo de ventilación realmente invasivo con grandes necesidades de ventilación, quizá no sea el candidato adecuado. Por otro lado, si un paciente está hipotenso e inestable, puede ser porque está muy sedado".

Combinar el fármaco adecuado con el paciente adecuado

Según Benjamin Hohlfelder, PharmD, especialista clínico en farmacia de cuidados críticos de la Clínica Cleveland, es esencial seleccionar los sedantes adecuados para cada paciente en estado crítico. Entre los sedantes de uso habitual en la UCI se encuentran la dexmedetomidina, el lorazepam, el midazolam y el propofol. Las guías PADIS recomiendan el uso de propofol o dexmedetomidina en los pacientes críticos con ventilación mecánica. Múltiples estudios indican que el uso de benzodiacepinas para sedar a este grupo puede aumentar la probabilidad de coma, la duración de la ventilación mecánica y la prevalencia de delirio en momentos concretos, aunque no se ha demostrado que aumenten la duración global de la estancia en la UCI ni la incidencia de delirio, dijo el Dr. Hohlfelder (*JAMA*

2007;298[22]:2644-2653; 2009;301[5]:489-499; 2012;307[11]:1151-1160).

Además, alcanzar el nivel objetivo de sedación puede ser más difícil con las benzodiazepinas en comparación con otros agentes. "No se ha demostrado que el uso de un agente sedante específico tenga un impacto consistente en los resultados clínicos en comparación con otros sedantes", dijo el Dr. Hohlfelder. "Los resultados clínicos están más ligados a la capacidad de lograr una sedación ligera, siempre que sea posible".

Los protocolos de UCI dirigidos por farmacéuticos pueden mejorar la optimización de la sedación, señaló. Un estudio de 2018 encontró que un paquete de mejoras a la calidad que contenía preguntas sobre si la sedación podría detenerse o adaptarse, aplicado por farmacéuticos de cuidados críticos, redujo la duración de la ventilación mecánica (1,2 días), la duración de la estadía en la UCI (1,4 días) y la estadía

hospitalaria (3,7 días) (Crit Care Med 2018;46[2]:199-207). Otro estudio publicado en 2020 mostró que las rondas de sedación dirigidas por farmacéuticos fomentaron el uso de bolos intermitentes y evitaron el uso de infusiones continuas para la sedación. Esto condujo finalmente a una reducción del tiempo de ventilación mecánica (93 frente a 117 horas; P=0,044) y de la estancia en la UCI (6,4 frente a 8,6 días; P=0,047) (Crit Care Med 2020;48[1]:460).

"Tenemos que hacer todo lo posible por optimizar las farmacoterapias específicas para cada paciente y, al mismo tiempo, siempre que podamos, rodearlas de una infraestructura de mejores prácticas: menos infusiones continuas, más ensayos sobre el despertar espontáneo, más rotación de opioides y agentes adyuvantes, como antipsicóticos", dijo el Dr. DeGrado.

El Dr. DeGrado es asesor de Pfizer. El Dr. Hohlfelder no comunicó ninguna información financiera relevante.

Comunicación de los beneficios e incertidumbres de los medicamentos contra el cáncer a pacientes y clínicos: análisis documental de la información que ofrecen los reguladores europeos sobre los medicamentos de venta con receta
(*Communication of anticancer drug benefits and related uncertainties to patients and clinicians: document analysis of regulated information on prescription drugs in Europe*)

Davis C, Wagner A K, Salcher-Konrad M, Scowcroft H, Mintzes B, Pokorny A M J et al.
BMJ 2023; 380 :e073711 doi:10.1136/bmj-2022-073711

<https://www.bmj.com/content/380/bmj-2022-073711> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: informar sobre medicamentos, etiquetas de medicamentos, fichas técnicas, etiquetado de medicamentos, productos oncológicos

Resumen

Objetivo. Evaluar la frecuencia con la que se comunica información relevante y precisa sobre los beneficios e incertidumbres de los fármacos contra el cáncer a pacientes y clínicos en la información que divulgan las agencias reguladoras europeas.

Diseño. Análisis de contenido documental.

Contexto. Agencia Europea de Medicamentos.

Participantes. Medicamentos contra el cáncer a los que la Agencia Europea de Medicamentos concedió una primera autorización de comercialización, 2017-19.

Medidas principales de resultado. Si la información escrita sobre un producto abordó las preguntas más frecuentes de los pacientes sobre: quién y para qué se usa el medicamento; cómo se estudió el medicamento; tipos de beneficios esperados del medicamento; y la calidad de la evidencia débil, incierta o faltante de los beneficios del medicamento. Se comparó la información sobre los beneficios del fármaco contenida en fuentes escritas destinadas a los médicos (resúmenes de las características del producto), los pacientes (prospectos de información para el paciente) y al público (resúmenes públicos) con la información recogida en los documentos de evaluación regulatoria (informes públicos europeos de evaluación).

Resultados. Se incluyeron 29 medicamentos contra el cáncer que recibieron el primer permiso de comercialización para 32

indicaciones oncológicas distintas en 2017-19. La información general sobre el medicamento (incluida la información sobre las indicaciones aprobadas y cómo funciona el medicamento) se comunicó con frecuencia a través de la información que los reguladores dirigen a médicos y a pacientes. Casi todos los resúmenes de las características del producto incluyeron información completa para los clínicos sobre el número y el diseño de los estudios principales, el brazo de control (si lo había), el tamaño de la muestra del estudio y las medidas primarias relacionadas con el beneficio del medicamento. Ninguno de los prospectos informaba a los pacientes sobre cómo se habían estudiado los fármacos. 31 (97%) resúmenes de las características del producto y 25 (78%) resúmenes públicos contenían información sobre los beneficios del fármaco que era precisa y coherente con la información de los documentos relacionados con la evaluación regulatoria.

La presencia o ausencia de evidencia de que un fármaco prolongaba la supervivencia se comunicó en 23 (72%) resúmenes de las características del producto y en cuatro (13%) resúmenes públicos. Ninguno de los prospectos de información al paciente incluía información sobre los beneficios que los pacientes podrían esperar del fármaco en base a los resultados de los estudios. Las preocupaciones científicas acerca de la fiabilidad de la evidencia sobre los beneficios de los fármacos que plantearon los reguladores europeos responsables de la evaluación para casi todos los fármacos incluidos en la muestra del estudio, rara vez se comunicaron a los médicos, los pacientes o el público.

Conclusiones. Los resultados de este estudio ponen de relieve la necesidad de mejorar la comunicación de los beneficios y las incertidumbres relacionadas con los fármacos oncológicos en la

información de las agencias regulatorias europeas para apoyar la toma de decisiones informadas por la evidencia por parte de los pacientes y sus médicos.

La UE abre la puerta a la desaparición de los prospectos en papel de los medicamentos

Oriol Güell

El País, 22 de marzo de 2023

<https://elpais.com/sociedad/2023-03-22/la-ue-abre-la-puerta-a-la-desaparicion-de-los-prospectos-en-papel-de-los-medicamentos.html>

El riesgo es que el acceso a la información sea más difícil para la población vulnerable. Los países decidirán si aplicar la medida a todos los fármacos o solo a los de uso hospitalario, como está probando España

La reforma de la legislación farmacéutica que prepara la Comisión Europea, que debería estar lista el próximo año, abre la puerta a una medida que revolucionará la forma en la que los ciudadanos se informan sobre los tratamientos que deben tomar: la desaparición de los históricos prospectos de los medicamentos y su sustitución por un sistema de códigos digitales QR o similares.

Digitalizar toda la información sobre los fármacos es un paso ineludible que “apoyan todas las partes” implicadas en la negociación, recoge uno de los documentos en los que el Ejecutivo europeo analiza el impacto de los cambios normativos. Las ventajas son muchas: las cadenas de suministro ganarán en simplicidad, habrá menos problemas de escasez de medicamentos, la información disponible podrá actualizarse de forma inmediata y se logrará un notable ahorro en papel.

Pero eliminar los prospectos también tiene problemas importantes, el más destacado de los cuales es el riesgo de que personas mayores, vulnerables y con menos habilidades para manejarse en entornos digitales tengan más complicado el acceso a una información esencial para su salud. Es por ello que la Comisión prevé que sean los países los que decidan cómo y cuándo dar el paso, según “los distintos niveles de desarrollo digital de los Estados miembros”. Esto supone, por ejemplo, que algunos países pueden decidir eliminar el papel solo en los medicamentos de uso hospitalario, donde es el personal sanitario el que maneja y administra los fármacos, mientras que el prospecto se mantenga en los de venta en farmacia.

Fuentes de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) explican que esta opción es por ahora la preferida en España, aunque hay que tener en cuenta que la reforma legislativa europea puede tardar más de un año en aprobarse y luego tendrá que ser adaptada a cada país. “España inició hace un año un plan piloto para la desaparición de los prospectos en algunos fármacos de uso hospitalario que ha sido un éxito. En las próximas semanas, este plan será ampliado, pero no hay ninguna previsión por ahora de extender esta medida a los medicamentos de venta en farmacia”, afirman estas fuentes.

“En el futuro habrá que ir a fórmulas como los códigos QR en todos los medicamentos, pero quizá aún sea pronto y como sociedad no estemos preparados para eliminar el papel. No podemos correr el riesgo de dejar a nadie atrás”, resume Alicia Govantes, directora técnica de Normon, uno de los mayores fabricantes de medicamentos genéricos.

Normon ha sido una de las empresas que el pasado otoño sufrió un problema que en los últimos meses ha golpeado de forma regular a buena parte del sector: la falta de papel en el mercado. “Había problemas importantes de suministro de papel y cartón, lo que a su vez nos impidió durante varios días distribuir antibióticos en un momento en que ya había escasez de este tipo de fármacos”, recuerda.

Este es un ejemplo de los problemas que se evitarían con el salto a un entorno digital. Sin perder de vista las necesidades de los colectivos más vulnerables, Rafael Borràs, director de relaciones institucionales del gigante farmacéutico Teva en España, ve otras ventajas: “La más importante es que la información podría actualizarse de forma instantánea, lo que repercute en una mejor seguridad para el paciente. El impacto sobre el medio ambiente tampoco sería despreciable: se ahorrarían al año unas 2.800 toneladas de papel solo en España. Y también se simplificaría mucho la gestión de las existencias. Un medicamento puede faltar ahora en un país europeo y haber unidades de sobras en otro, pero es lento y complejo cambiarlo de país por las diferencias de idiomas. Con los códigos QR esto desaparecerá porque la información puede estar en todos los idiomas que se quiera”.

Las patronales del sector no ven limitaciones técnicas al salto digital. “Es muy positivo. Supone un ahorro de papel enorme que ayuda a cumplir directivas de residuos y simplifica mucho las cadenas de suministro. El enfoque adoptado hasta ahora por España es iniciar la eliminación del papel solo en el ámbito hospitalario. En el futuro, para poder dar el salto también en los medicamentos de venta en farmacia, hay que buscar fórmulas que garanticen a todos los pacientes el acceso a la información que necesitan”, explica María Álvarez, coordinadora de asuntos regulatorios de la Asociación Española de Medicamentos Genéricos (AESEG).

Una de las fórmulas que algunas fuentes ponen sobre la mesa para garantizar el acceso a la información de todos los pacientes sería que, aquellos que lo necesiten, puedan solicitar que la oficina de farmacia les imprima el prospecto, algo que parece no gustar a este sector: “Consideramos que la digitalización puede ser posible únicamente como medida complementaria al prospecto en papel. Estamos hablando sobre todo de pacientes de edad avanzada, polimedcados y en muchas ocasiones con dificultades para acceder a medios electrónicos, y podrían darse problemas para consultar esta información. Por tanto, es fundamental que la información recogida en los prospectos, para favorecer un mejor uso, esté siempre junto al medicamento, no basta con que sea accesible en un formato electrónico”, defiende un portavoz del Consejo General de Colegios Farmacéuticos.

Farmaindustria, la patronal de medicamentos de marca, destaca que “cada año se producen innecesariamente millones de prospectos en papel que no se utilizan en los centros hospitalarios”, lo que evidencia la necesidad del plan piloto puesto en marcha en España. “Si a esto se suma el contexto de crisis energética actual y la necesaria protección del medio ambiente, las autoridades europeas entienden que es el momento de digitalizar la información de los medicamentos”, amplía un portavoz.

La Organización de Consumidores y Usuarios (OCU) es una de las entidades que con más fuerza se ha opuesto a la posibilidad de que los prospectos puedan desaparecer de los medicamentos de venta en farmacia. “Sería un golpe para la población vulnerable. En el sistema sanitario los ciudadanos deben encontrar la ayuda que necesitan y no problemas para acceder a

la información”, explica un portavoz. La OCU ha llevado a cabo en los últimos meses un sondeo entre casi 900 consumidores “representativos de la población española” y los resultados indican que “el 80% de los usuarios no quiere prescindir del papel, sobre todo pensando en las personas mayores”.

Josep Ubasart, arquitecto de 72 años, que está en lista de espera desde hace cerca de un año para operarse una hernia inguinal y consume varios medicamentos, confiesa que no es un apasionado de las nuevas tecnologías. Considera que la eliminación del papel en los prospectos de las farmacias “no es una buena solución si deja a personas sin la información que necesita”, pero también ve una cara positiva en este tipo de cambios: “Son un incentivo, nos obligan a aprender y adaptarnos a todas las cosas que están cambiando en el mundo. Y eso también es algo bueno”, concluye.

España. Los vecinos europeos celebran la "eficacia" de la vacunación en farmacias

Redacción Médica, 17 de marzo de 2023

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/farmacia/los-vecinos-europeos-celebran-la-eficacia-de-la-vacunacion-en-farmacias--4356>

Barcelona acoge la Jornada de Farmacia Latina con representantes de Francia, Italia, Portugal y España

Los servicios de vacunación en farmacias se extienden por toda Europa, estando ya disponibles en hasta 13 países, cuyos sistemas de salud ven en estos establecimientos sanitarios y en sus profesionales unos recursos que aportan “eficacia y eficiencia”. Así se ha puesto de manifiesto este viernes durante la celebración en Barcelona de la Jornada de Farmacia Latina, que ha reunido a delegaciones farmacéuticas de Francia, Italia, Portugal y España.

Además, se han expuesto otros servicios farmacéuticos asistenciales que se están implantando en la Unión Europea como la dispensación colaborativa de medicamentos del ámbito hospitalario o la realización de cribados en las farmacias. Por último, se han repasado los trabajos que están llevando a cabo los farmacéuticos para garantizar el suministro de medicamentos, ante las incidencias que se están produciendo en todo el mundo.

En el caso de la vacunación, Portugal comenzó en 2008 con la campaña de la gripe, y desde entonces se ha ampliado a hasta 17 vacunas distintas, contando en la actualidad con un 77 por ciento de sus farmacias que ofrecen el servicio con farmacéuticos capacitados. En la campaña de vacunación 2017-2018 se incorporó Francia, donde tras el oportuno pilotaje se dio paso a las campañas anuales de gripe, con más de 3,3 millones vacunas administradas en farmacias en la campaña de 2020, mismo año que se autorizó a la inmunización frente a la COVID. En mayo de 2022 una orden ministerial amplió el listado hasta 15 enfermedades susceptibles de vacunación en farmacias. Por último, Italia, tras un pilotaje a lo largo del 2021, un Decreto Ley de 2022 incorporó definitivamente a los farmacéuticos

debidamente formados a las campañas de vacunación tanto de COVID como de gripe.

La dispensación colaborativa en la farmacia española

Además de la vacunación, durante la jornada se han presentado otros servicios farmacéuticos en marcha en los distintos países. Así, la delegación española ha dado a conocer los resultados de la dispensación colaborativa entre farmacéuticos comunitarios y de hospital, en marcha ya en cinco comunidades autónomas: Andalucía, Cantabria, Cataluña, Comunidad Valenciana y Navarra. Experiencias que están siendo objeto de un estudio cuyos resultados se presentarán el próximo mes de junio.

El Consejo General ha detallado también los avances del Centro de Información Sobre el Suministro de Medicamentos (CISMED) y el proyecto de un sistema europeo de faltas de suministro, además de la extensión de Farmahelp por farmacias de toda España. Por último, los representantes españoles han presentado los datos del informe “La aportación de valor del modelo de farmacia a la cohesión territorial y al reto demográfico”, así como los detalles del protocolo para la creación del “Programa de Farmacia Comunitaria Rural”, suscrito entre el Gobierno de España y el Consejo General de Farmacéuticos.

En la Jornada Farmacia Latina han participado junto al Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España como anfitrión, la Agrupación Farmacéutica Europea, la Asociación Portuguesa de Farmacias, la Orden Portuguesa de Farmacéuticos, la Federación de Órdenes de Farmacéuticos Italianos, Federación de las Asociaciones de Farmacéuticos Italianos, la Orden de Farmacéuticos de Francia, la Unión de Sindicatos de Farmacéuticos de Farmacia y la Federación de Sindicatos Farmacéuticos de Francia.

Madrid (España): los pacientes con VIH pueden recoger su medicación en la farmacia

Rafael Fernández

La Razón, 20 de marzo de 2023

https://www.larazon.es/madrid/madrid-pacientes-vih-pueden-recoger-medicacion-farmacia_202303206418563d079ac900017c2a50.html

Un punto clave de este plan es contar con farmacéuticos que, además de custodiar y entregar estos medicamentos, van a colaborar con el hospital en el proceso de continuidad asistencial

La Consejería de Sanidad, el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (COFM) han puesto en marcha un proyecto piloto para que acercar su medicación a 61 pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de forma que puedan recogerla en las farmacias más próximas a sus domicilios y no en el hospital como hasta ahora.

La experiencia se inicia este lunes en 14 farmacias del distrito La Latina de la capital y durante un año se evaluará la eficacia del servicio y la satisfacción de los pacientes, ha informado el Gobierno regional.

Se trata de una medida inscrita en la nueva Ley de Ordenación y Atención Farmacéutica aprobada por el Ejecutivo regional y ratificada por la Asamblea autonómica en diciembre de 2022, ha indicado el Gobierno regional.

En el programa de dispensación de terapia para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) participarán 61 pacientes que han sido seleccionados por el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (FJD).

Los fármacos antirretrovirales son de diagnóstico hospitalario y su dispensación está restringida al propio centro que sigue a estas personas. Con ello se pretende evaluar en qué medida acercar este tipo de tratamientos al enfermo es eficaz y mejora la accesibilidad.

El Servicio de Farmacia de este hospital público se encargará de preparar la medicación y entregarla a la farmacia elegida por el paciente a través de una distribuidora, garantizando en todo momento su trazabilidad. El farmacéutico, por su parte, será el responsable de la recepción, verificación, custodia y entrega, siguiendo el protocolo establecido.

De la zona geográfica que fue elegida, todas las farmacias aceptaron participar voluntaria y desinteresadamente en el proyecto piloto de dispensación de Dovato, un medicamento que contiene los principios activos dolutegravir y lamivudina para tratar la infección del VIH, ha destacado el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid.

El programa de dispensación colaborativa entre los profesionales de la farmacia hospitalaria y la farmacia comunitaria se inicia con la prescripción del fármaco, la inclusión del paciente en el sistema y la aceptación del propio paciente para recoger el medicamento en la oficina de farmacia.

Pasos a seguir

De esta forma, el Servicio de Farmacia de la Jiménez Díaz se encargará de preparar la medicación y entregarla a la farmacia elegida por el paciente a través de la distribuidora Cofares, garantizando en todo momento la trazabilidad del medicamento.

Un farmacéutico de la farmacia elegida será el responsable de la recepción, verificación, custodia y entrega informada del tratamiento al paciente, siguiendo el protocolo establecido, y una vez recibida la formación impartida por los médicos y farmacéuticos del centro hospitalario.

Un punto fundamental del proyecto de acercamiento de la medicación a estos pacientes es contar con farmacéuticos que, además de custodiar y entregar estos medicamentos, van a colaborar con el hospital en el proceso de continuidad asistencial, resolviendo dudas y controlando la adherencia en otras labores que diariamente se realizan desde las farmacias.

La Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunidad de Madrid realizará el seguimiento de los resultados de esta iniciativa, que servirá de referencia para valorar la extensión del servicio a otros grupos de pacientes.

Evitar desplazamientos

"Los farmacéuticos de la farmacia comunitaria y hospitalaria están preparados para colaborar y mejorar la experiencia del paciente gracias a la cercanía de la red de farmacias a la población (tres mil en la Comunidad de Madrid), que facilita el acceso a los tratamientos con plenas garantías", ha destacado el presidente del COFM, Manuel Martínez del Peral.

En esta línea, ha indicado que confía en que esta experiencia "contribuya a reforzar el cumplimiento de la terapia y evite desplazamientos innecesarios de los pacientes al hospital, de forma que se pueda extender a otras patologías y contribuya a mejorar la eficiencia".

Las personas que se beneficiarán del servicio de dispensación en la farmacia comunitaria son pacientes crónicos que llevan muchos años en tratamiento con la medicación. La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria calcula que en España había 139.403 pacientes con tratamiento de VIH en 2018.

El programa piloto de dispensación se inscribe dentro de la nueva Ley de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid, que abre la posibilidad de entrega de medicamentos de dispensación hospitalaria en oficinas de farmacia próximas al domicilio del paciente.

Utilización

Actualización sobre cómo deshacerse de forma segura de los opiáceos y otros medicamentos de alto riesgo que no se estén utilizando (Update on How to Safely Dispose of Unused Opioids and Other High-Risk Drugs)

Worst Pills, Best Pills diciembre de 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: descartar medicamentos, descartar opiáceos, evitar intoxicación por medicamentos, fentanilo, oxicodona

Los medicamentos innecesarios, caducados o que ya no se utilizan en el hogar acarrearán una serie de riesgos, incluyendo la sobredosis intencionada o accidental en seres humanos (sobre todo en niños pequeños). Esto es especialmente cierto en el caso de determinados medicamentos de venta con receta que son sustancias controladas, entre los que se incluyen la mayoría de opiáceos —potentes medicamentos como el fentanilo (Actiq, Fentora) y la oxicodona (Oxaydo, Oxycet, Oxycontin, Percocet, Percodan, Roxicet, Roxicodone, Xtampza ER) que se utilizan para tratar el dolor intenso cuando otros analgésicos son ineficaces o no se pueden consumir—. Estos medicamentos presentan graves riesgos, como el abuso, la adicción, la sobredosis y la muerte por sedación extrema y respiración lenta.

Es importante destacar que una revisión sistemática de 2017 mostró que hasta el 71% de los opiáceos en forma de comprimidos, que se dispensan a pacientes quirúrgicos después del alta hospitalaria, acababan no siendo utilizados,

principalmente porque desaparece el dolor o por los efectos adversos inducidos por los opiáceos [1]. Pero esta revisión también halló índices bajos de eliminación adecuada de los opiáceos que no se llegaron a utilizar. Otro estudio publicado en 2020 demostró que algunos pacientes tendían a conservar los opiáceos sobrantes "por si acaso" los necesitaban en el futuro o porque pensaban deshacerse de ellos después de la fecha de caducidad [2]. Otros pacientes conservaban estos opiáceos porque no estaban seguros de cómo deshacerse de ellos o porque no tenían otro plan para deshacerse de ellos.

La FDA informó que los datos de los centros de control de envenenamiento de EE UU sugirieron que, entre 2015 y 2019, entre los casos más frecuentes, y más graves, de ingesta accidental de sustancias domésticas por parte de los niños había varios medicamentos [3].

Dados los graves riesgos que acarrearán estos medicamentos, es fundamental desechar las dosis no utilizadas en cuanto dejen de ser necesarias desde el punto de vista médico. Aprenda a hacerlo de forma segura siguiendo las recomendaciones de la FDA

Medicamentos de venta con receta que la FDA recomienda tirar por el inodoro si no se dispone fácilmente de un punto de recogida†

Nombre genérico	Marca(s)
Medicamentos que contienen opiáceos	
benzhidrocodona	Apadaz‡
buprenorfina	Belbuca, Butrans (Parche Transdérmico), Suboxone,‡ Zubsolv‡
fentanilo*	Actiq, Fentora
hidrocodona	Anexsia,‡ Hycodan,‡ Hysingla Er
hidromorfona	Dilaudid
meperidina*	Solo genérico
metadona*	METHADOSE
morfina	MS Contin
oxicodona*	Oxaydo, Oxycet,‡ Oxycontin, Percocet,‡ Percodan,‡ Roxicet,‡ Roxicodone, Xtampza ER
oximorfona	Solo genérico
tapentadol	Nucynta
Medicamentos que no contienen opiáceos	
gel rectal de diazepam**	Diastat, Diastat Acudial
parche transdérmico de metilfenidato*	Daytrana
oxibato de sodio	Xyrem, Xywav‡

†Esta lista fue actualizada en octubre de 2020. Visite el sitio web de la FDA para las actualizaciones. Todos los medicamentos de marca que aparecen en la lista son orales o sublinguales (incluyendo láminas orodispersables/bucal films, cápsulas, soluciones o comprimidos) salvo en donde haya comentarios.

‡Medicamento combinado de marca que contiene uno o más ingredientes activos

*Designado como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills Noticias

**Designado como No Usar por Worst Pills, Best Pills Noticias

Recomendaciones de la FDA

La FDA recomienda a los consumidores que la mejor forma de deshacerse de la mayoría de los medicamentos de venta con y sin receta, no utilizados o caducados, es depositándolos en un lugar

de recogida de medicamentos autorizado por la Administración de Control de Drogas (Drug Enforcement Administration o DEA) [4]. Estos lugares suelen estar situados en algunas farmacias comunitarias, farmacias de hospitales o clínicas, o en

establecimientos de entidades encargadas de hacer cumplir la ley.

Si no tiene acceso fácil a un punto de recogida, la agencia recomienda que determinados opiáceos y otros medicamentos riesgosos se tiren por el inodoro (el cuadro que sigue incluye una lista con todos estos medicamentos) [5]. El etiquetado o ficha técnica aprobada por la FDA y las guías de medicación para estos medicamentos también incluyen las instrucciones para tirarlos por el inodoro.

La FDA acepta que su recomendación de tirar ciertos medicamentos por el inodoro, cuando no se disponga de un programa de devolución, suscita preocupación por el impacto de los medicamentos en el medio ambiente y la posible contaminación del suministro de agua superficial y potable [6]. Sin embargo, los científicos de la agencia han encontrado que los riesgos para el medio ambiente (incluyendo al agua superficial y potable) y para la salud humana de tirar por el inodoro estos medicamentos seleccionados son insignificantes [7]. Por lo tanto, la agencia determinó que el riesgo conocido de daño a los seres humanos por la exposición accidental, y a veces mortal, a los medicamentos de esta lista, cuando están caducados o ya no son necesarios, tiene más peso que cualquier riesgo potencial para la salud pública y para los seres humanos por tirar estos medicamentos por el inodoro [8].

Como casi todos los demás medicamentos de administración oral, si no se dispone de un lugar de recogida y el medicamento oral no está en la lista de desecho de la FDA, la agencia recomienda a los consumidores que lo mezclen con una sustancia poco apetecible (como tierra o posos de café), lo metan en una bolsa de plástico sellada y tiren la bolsa a la basura [9].

Qué hacer

Deshágase de cualquier medicamento que tenga en su casa que no haya utilizado, especialmente de los opiáceos, siguiendo las instrucciones de su etiqueta. Si no dispone de dichas instrucciones, llévelo a un punto de recogida de medicamentos cercano. Visite el sitio web de la División de Control de Desvíos

de la DEA o llame al 800-882-9539 para encontrar un punto de recogida. Si no dispone de un punto de recogida y el medicamento está en la lista de la FDA, tírelo por el inodoro para eliminar el riesgo de tener estos medicamentos en su hogar. Esto es especialmente importante para ayudar a limitar la devastadora crisis de opiáceos que afecta a tantas familias estadounidenses.

Referencias

1. Bicket MC, Long JJ, Pronovost PJ, et al. Prescription opioid analgesics commonly unused after surgery: A systematic review. *JAMA Surg.* 2017;152(11):1066-1071.
2. Neill LA, Kim HS, Cameron KA, et al. Who is keeping their unused opioids and why? *Pain Med.* 2020;21(1):84-91.
3. Food and Drug Administration. FDA stresses critical importance of safe disposal of medications ahead of National Prescription Drug Take Back Day. April 22, 2021. <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/fda-stresses-critical-importance-safe-disposal-medications-ahead-national-prescription-drug-take>. Accessed October 16, 2022.
4. Food and Drug Administration. Drug disposal: Drug take back locations. October 15, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/disposal-unused-medicines-what-you-should-know/drug-disposal-drug-take-back-locations>. Accessed October 16, 2022.
5. Food and Drug Administration. Drug disposal: FDA's flush list for certain medicines. October 1, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/disposal-unused-medicines-what-you-should-know/drug-disposal-fdas-flush-list-certain-medicines#FlushList>. Accessed October 16, 2022.
6. *Ibid.*
7. Khan U, Bloom RA, Nicell JA, Laurenson JP. Risks associated with the environmental release of pharmaceuticals on the U.S. Food and Drug Administration "flush list." *Sci Total Environ.* 2017 Dec 31;609:1023-1040.
8. Food and Drug Administration. Drug disposal: FDA's flush list for certain medicines. October 1, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/disposal-unused-medicines-what-you-should-know/drug-disposal-fdas-flush-list-certain-medicines#FlushList>. Accessed October 16, 2022.
9. Food and Drug Administration. Drug disposal: Dispose "non-flush list" medicine in trash. December 20, 2018. <https://www.fda.gov/drugs/disposal-unused-medicines-what-you-should-know/drug-disposal-dispose-non-flush-list-medicine-trash>. Accessed October 16, 2022.

Según un nuevo estudio, las corvinas de los estuarios más importantes de Florida contienen grandes cantidades de medicamentos de venta con receta

(High amount of prescription drugs found in redfish in Florida's most important estuaries, new study finds)

Briona Arradondo

Fox 13, 5 de abril de 2023

<https://www.fox13news.com/news/high-amount-of-prescription-drugs-found-in-redfish-in-floridas-most-important-estuaries-new-study-finds>

Un estudio reciente de la Universidad Internacional de Florida (FIU) revela la presencia de grandes cantidades de opiáceos, medicamentos para el corazón y otros fármacos de venta con receta en las corvinas de los estuarios más importantes del estado, siendo la bahía de Tampa la segunda con mayor presencia de contaminantes en los peces.

Investigadores del Laboratorio de Investigación Pesquera Costera de la FIU (FIU's Coastal Fisheries Research Lab) tomaron muestras de sangre de más de 100 corvinas de nueve estuarios de Florida.

"Encontramos 17 fármacos diferentes. La mayoría eran medicamentos cardiovasculares y psicoactivos", explica Nick Castillo, candidato a doctor en el Laboratorio de Investigación de Pesquerías Costeras de la Universidad Internacional de Florida. "Descubrimos que, de media, en los 113 peces, cada uno tenía 2,1 productos farmacéuticos, y cinco peces no tenían ninguno".

Las mayores cantidades de fármacos se encontraron en Apalachicola y Tampa Bay.

"No es como si tuvieras peces flotando que están muertos. Es más sutil, pero cada vez comprendemos mejor que, aunque sea

sutil, sigue siendo muy importante. Puede tener efectos dramáticos en la población", dijo Castillo.

Según investigaciones previas, algunos de esos cambios pueden afectar al comportamiento de los peces. En cuanto a las personas, Castillo hablo del impacto desde la perspectiva de lo que significa para la población humana.

"Si intentáramos conseguir una pastilla, serían 48.000 raciones. Eso no ocurre", dijo Castillo. "Pero la pregunta sigue siendo, ¿qué sucede a lo largo de toda la vida de alguien que se está exponiendo a estas a dosis bajas? Sí, comemos pescado, pero tal vez no todos los días, pero bebemos agua todos los días. Comemos vegetales todos los días. Y los productos farmacéuticos también están en ellos".

Los investigadores señalan a las aguas residuales como el origen principal de los fármacos que acaban en el medio marino.

"Cuando nos recetan un fármaco y lo tomamos, excretamos gran parte de él. Y entre el 30 y el 60% de esa medicación es excretada por nuestro cuerpo. Acaba en nuestras aguas residuales", explica la doctora Jennifer Rehage, ecóloga costera del Instituto de Medio Ambiente y Laboratorio de Investigación de Pesquerías Costeras de la Universidad Internacional de Florida. "Así que podríamos estar viendo este problema en donde hay muchas tuberías envejecidas. Así que, en el camino a las plantas de tratamiento, tenemos fugas".

Antes de llegar a las vías fluviales del estado, las aguas residuales pasan por filtros, y los investigadores de FIU dijeron que añadir tratamiento con ozono es la mejor solución para filtrar eficazmente los medicamentos de venta con receta.

FOX 13 se puso en contacto con las ciudades de San Petersburgo y Tampa sobre los sistemas de tratamiento de aguas residuales, y la ciudad de Tampa envió una declaración del director de Aguas Residuales Eric Weiss diciendo:

"En el desarrollo de nuestro Plan Maestro de Aguas Residuales, la ciudad de Tampa evaluó varias tecnologías alternativas de desinfección de aguas residuales, incluyendo el tratamiento con ozono. Decidimos continuar con la desinfección con cloro, ya que no eran necesarias mejoras para cumplir la normativa medioambiental vigente. Como siempre, seguimos vigilando de cerca las operaciones para detectar contaminantes de interés emergente".

Los investigadores de la FIU afirmaron que los ayuntamientos tienen que pensar en añadir algo más, y que la desinfección con cloro no es suficiente.

"[El cloro] no tiene realmente ningún efecto sobre los productos farmacéuticos. Pero la ozonización es en realidad la forma más eficaz de eliminar los productos farmacéuticos", dijo Castillo. "Estamos estudiando los peces y lo que ocurre con las personas. Pero a fin de cuentas, es un problema de calidad del agua".

Los investigadores de FIU dijeron que muchos floridanos también tienen sistemas sépticos, además de que hay mucha infraestructura vieja que tiene fugas. Rehage dijo que todo eso contribuye a lo que termina en el medio ambiente. La industria de la pesca recreativa de Florida depende de un hábitat saludable, por lo que el estudio demuestra que aún queda mucho por hacer para mejorar la calidad del agua.

Rehage dijo que el estudio de la FIU sobre fármacos en las corvinas se someterá a revisión científica.

Eliminación de medicamentos e impacto ambiental: una revisión bibliográfica integradora.

(Descarte de medicamentos e os impactos ambientais: uma revisão integrativa da literatura).

Silva VWP, Figueira KL, Silva FG, Zagi GS, Meschede MSC.

Cien Saude Colet [periódico na internet] (2022/Out).

<http://cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/descarte-de-medicamentos-e-os-impactos-ambientais-uma-revisao-integrativa-da-literatura/18560?id=18560>

<https://www.scielo.br/j/csc/a/6wySXdYtDxp3vjcnxM8sWyH/?format=pdf&lang=pt> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: descartar medicamentos, evitar contaminación del ambiente por medicamentos

Resumen:

Objetivo: Investigar la evidencia nacional e internacional disponible sobre la eliminación de medicamentos y los impactos en el ambiente.

Metodología: Se trata de una revisión integradora de la literatura realizada en las bases de datos Pubmed, Scielo y Biblioteca Virtual en Salud (BVS) que incluyó artículos en inglés, español y portugués publicados entre 2010 y 2020.

Resultados: Se seleccionaron 26 artículos, que evidenciaban el uso incorrecto de medicamentos por parte de profesionales y

consumidores debido, principalmente, a la falta de conocimientos sobre los impactos ambientales que éstos pueden ocasionar. Los estudios señalaron la contaminación del agua, las aguas residuales y los sedimentos por medicamentos desechados incorrectamente. Además, se observó que los seres vivos acuáticos pueden sufrir impactos por la presencia de medicamentos en el medio ambiente.

Consideraciones finales: El descarte incorrecto de medicamentos sigue siendo una realidad en las evidencias evaluadas, lo que promueve la contaminación del medio ambiente, con frecuencia las plantas de tratamiento de aguas residuales no eliminan estos productos, que interfieren en el equilibrio medioambiental.

Eventos marcadores asociados a la adherencia al tratamiento del VIH/SIDA en un estudio de cohortes

(Marker events associated with adherence to HIV/AIDS treatment in a cohort study)

Steffens Martins R, Riva Knauth D, Vigo A, Fisch P

Rev. Saúde Pública 2023;57 DOI: [10.11606/s1518-8787.2023057004219](https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2023057004219) (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: adherencia al tratamiento del VIH, características de las personas que se adhieren al tratamiento del VIH

Resumen

Objetivo. Analizar cómo los acontecimientos clínicos y sociales pueden influir en la adherencia al tratamiento antirretroviral contra el VIH.

Métodos. Se trata de un estudio de cohortes histórico con 528 pacientes que realizaron tratamiento para el VIH en un servicio de atención especializada en Alvorada, RS. Se analizaron un total de 3.429 consultas entre los años 2004 y 2017. En cada consulta se recogieron datos sobre las características del tratamiento y el cuadro clínico de los pacientes. La adherencia, autoinformada por los pacientes, fue el criterio de valoración del estudio. Para estimar las asociaciones se utilizó el modelo de regresión logística mediante ecuaciones de estimación generalizada.

Resultados. El 67,8% de los pacientes analizados tienen hasta 8 años de educación y el 24,8% tienen antecedentes de consumo de crack y/o cocaína. Entre los hombres, ser asintomático [odds ratio (OR) = 1,43; IC 95%: 1,05-1,93], tener más de 8 años de educación (OR = 2,32; IC 95%: 1,27-4,23) y no haber consumido nunca crack (OR = 2,35; IC 95%: 1,20-4,57) se asoció con la adherencia. En el caso de las mujeres, ser mayor de 24 años (CR = 1,82; IC 95%: 1,09-3,02), no haber consumido nunca cocaína (CR = 2,54; IC 95%: 1,32-4,88) y estar embarazada (CR = 3,28; IC 95%: 1,83-5,89) aumentaron las probabilidades de adherencia.

Conclusiones. Además de las características sociodemográficas definidas, los acontecimientos puntuales que pueden ocurrir en la trayectoria de los pacientes en tratamiento prolongado, como el inicio de un nuevo embarazo y la ausencia de síntomas, pueden influir en las probabilidades de que los pacientes se adhieran al tratamiento.