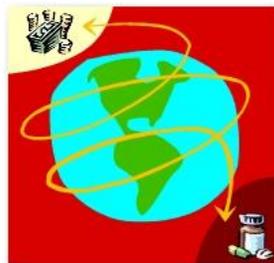


# **Boletín Fármacos:** *Uso Apropiado de los Medicamentos*

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

Publicado por  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 22, número 4 , noviembre 2019**



*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

### **Webmaster**

People Walking

### **Equipo de Traductores**

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

### **Editores Asociados**

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil  
Albin Chaves, Costa Rica  
Hernán Collado, Costa Rica  
José Ruben de Alcantara Bonfim, Brasil  
Francisco Debesa García, Cuba  
Anahí Dresser, México  
José Humberto Duque, Colombia  
Rogelio Fernandez, México  
Albert Figueras, España  
Sergio Gonorazky, Argentina  
Alejandro Goyret, Uruguay  
Eduardo Hernández, México  
Luis Justo, Argentina  
Óscar Lanza, Bolivia  
René Leyva, México  
Roberto López Linares, 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@hotmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Antonio Ugalde, 1808 Gelincliff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999079

## Índice

*Boletín Fármacos: Uso Apropiado de Medicamentos 2019; 22(4)*

---

### Investigaciones

---

Diverticulitis colónica aguda Revue Prescrire 2019; 38 (421): 837-842	1
Duración de la antibioterapia: desmontando mitos INFAC 2019; 27 (2)	5
Autoinyectores de adrenalina disponibles en Canadá Therapeutics Letter, abril-mayo 2019	6
Profilaxis de rutina del TEV, ¿hay un beneficio neto para la salud? Therapeutics Letter, junio 2019	8
Fármacos en 2018: una revisión breve Revue Prescrire 2019; 39 (424): 142-144	10
Revisión anual de Prescrire de los fármacos y las opciones terapéuticas contra el cáncer Revue Prescrire 2019; 39 (423): 26-33	13
Prevención de la osteonecrosis de mandíbula relacionada con la medicación Lara Zebic, Vinod Patel	16
Veinticinco perlas de los últimos 25 años (parte 1) Therapeutics Letter, Julio 2019	16
Tendencias en la utilización de inhibidores de la bomba de protones en British Columbia Therapeutics Letter, Abril 2019	17
Vacuna antineumocócica no conjugada y EPOC Revue Prescrire 2019; 39 (424): 127	19
Duración excesiva del tratamiento con antibióticos y eventos adversos en pacientes hospitalizados con neumonía: un estudio de cohorte multihospitalaria Vaughn VM et al.	20
Pentosano polisulfato (Elmiron <sup>o</sup> ) en el síndrome de dolor vesical Revue Prescrire 2019; 39 (423): 5-6	21
Otra mala noticia para los suplementos de aceite de pescado Jennifer Abbasi	22
Daratumumab (Darzalex): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B Drug Safety Update 2019;13 (1):1	24
Evaluación de la idoneidad de las recetas de antibióticos para la profilaxis de infecciones antes de los procedimientos dentales, 2011 a 2015. Suda KJ, Calip GS, Zhou J et al.	25

---

### Innovación

---

Como lograr que los medicamentos que se comercializan contribuyan a mejorar el arsenal terapéutico existente Salud y Fármacos	26
Contribución de los institutos nacionales de salud de EE UU a la comercialización de medicamentos nuevos Salud y Fármacos	27
¿Cómo describir mejor la medicina de precisión más allá de su utilización en oncología? Es complicado	28
Aprobado el tercer medicamento contra la tuberculosis en más de medio siglo	29
Delegados, la sociedad civil y los académicos discuten y exigen un mayor compromiso con la innovación en el tratamiento de la tuberculosis	30
El NICE y el NHS pilotarán un modelo innovador para luchar contra las AMR	31
No más tratamientos yo también. Los medicamentos nuevos deberían ofrecer algo mejor a los sujetos de investigación de los ensayos clínicos	31
En las últimas décadas, ha aumentado mucho el número de productos oncológicos aprobados en EE UU	32

---

### Prescripción

---

Antibióticos. El uso de antibióticos en bebés prematuros tiene efectos duraderos y potencialmente dañinos. Resistencia a los medicamentos, persisten bacterias no saludables en el microbioma intestinal	33
Dolutegravir. La OMS recomienda dolutegravir para tratar el VIH en mujeres embarazadas	34
Las vitaminas y los suplementos son un desperdicio de dinero	35
Los suplementos y las dietas para la salud cardíaca muestran poca evidencia de beneficios	36
Estudio sugiere que las mujeres están sobremedicadas para la insuficiencia cardíaca	37
Marihuana. Pros y contras de la marihuana medicinal Parte 2: sopesar los datos sobre su efecto en TEPT y la ansiedad	38

---

**Farmacia y Dispensación**

---

Grupos de farmacias quieren romper la parálisis sobre el marco regulatorio de la FDA para monitorear a los que realizan fórmulas magistrales	40
Las transiciones de los cuidados farmacológicos demuestran su valor	41
Perlas de práctica farmacéutica en las salas de emergencia	43
Cerrar la brecha ambulatoria en la administración de antibióticos	44
Walmart, a medida que avanza hacia la atención primaria evalúa los servicios de odontología y de salud mental	45

---

**Utilización**

---

¿Necesita todas esas medicinas? Cómo hablar con su médico para deshacerse de algunas	47
El consumo de Vit D ¿fortalece los huesos?	
Salud y Fármacos	48
Utilización de antibióticos y su monitoreo	
Salud y Fármacos	49
Muchos estadounidenses usan equivocadamente la aspirina para prevenir enfermedades cardíacas	49
En EE UU, con frecuencia se usan antibióticos sin receta	50
Australia. Un informe halla que las muertes por sobredosis accidental aumentaron casi un 40% en una década	51

---

## Investigaciones

### Diverticulitis colónica aguda

*Revue Prescrire* 2019; 38 (421): 837-842

Traducido por Salud y Fármacos

#### Con frecuencia se resuelve sin hospitalización o antibióticos

##### Resumen

• Los divertículos de colon son frecuentes. En Europa, se localizan con más frecuencia en el colon sigmoideo. Entre el 4% y 25% de los individuos afectados presentan al menos un episodio de inflamación diverticular (diverticulitis aguda) en su vida.

• ¿Cómo se diagnostica una diverticulitis sigmoidea aguda? ¿Qué tratamiento debería ofrecerse a pacientes con una forma no complicada? Para responder a estas preguntas, revisamos la evidencia disponible siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*.

• En su forma más típica, la diverticulitis sigmoidea aguda se produce en pacientes mayores de 50 años con los siguientes signos clínicos: sensibilidad a la palpación del cuadrante abdominal inferior izquierdo, sin vómitos, y una concentración sérica de proteína C reactiva (PCR) superior a 50 mg/l.

• La tomografía computarizada con contraste intravenoso es la prueba diagnóstica por imágenes más exacta para diagnosticar la diverticulitis aguda y detectar sus complicaciones. La ecografía es la prueba diagnóstica de primera elección en el caso de mujeres embarazadas o que pudieran estarlo.

• La mayoría de los casos de diverticulitis aguda no son complicados y se resuelven sin necesidad de cirugía. Entre el 10% y 25% de los pacientes hospitalizados por diverticulitis aguda presentan una complicación como absceso, peritonitis o estenosis, que con frecuencia requieren un tratamiento invasivo.

• Como los estudios han demostrado un aumento del riesgo de complicaciones de la diverticulitis en pacientes tratados con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), es mejor evitarlos en caso de diverticulitis aguda.

• No hay evidencias sólidas que recomienden la dieta absoluta (para que descanse el intestino) durante la diverticulitis no complicada aguda.

• Dos ensayos aleatorizados compararon la terapia antibiótica frente a la terapia no antibiótica en unos 1.200 pacientes con diverticulitis sigmoidea aguda no complicada. En estos ensayos, así como en otros estudios que aportan evidencia de baja calidad, no se detectaron diferencias entre los grupos ni en el tiempo de recuperación ni en la incidencia de complicaciones o recurrencias.

• Según estudios con varios miles de pacientes, los principales factores de riesgo para desarrollar la forma más grave son: la presencia de otros trastornos, inmunosupresión, tratamiento con AINEs o corticoides, y PCR superior a 150 mg/l. La presencia de signos clínicos de infección grave, un aumento del riesgo de complicaciones, y el embarazo justifican el uso de antibióticos, a

pesar de no tener evaluaciones comparativas para esta indicación clínica específica.

• Cuando la terapia antibiótica parece justificada, los datos de evaluación comparativa disponibles son insuficientes para guiar la elección terapéutica. Las guías clínicas que identificamos siguiendo nuestro criterio de selección recomiendan antibióticos de amplio espectro, preferiblemente por vía oral.

• Bajo ciertas condiciones, parece razonable tratar a los pacientes de forma domiciliaria cuando no se detectan complicaciones en la tomografía computarizada.

La diverticulosis colónica (divertículos en el colon) es un trastorno frecuente. En la población de países occidentales, estos divertículos se localizan principalmente en el colon sigmoideo (a). La prevalencia de la diverticulosis colónica aumenta con la edad: la prevalencia es de aproximadamente un 20% en personas menores de 40 años y más del 60% en mayores de 70 años [1-3].

La diverticulosis colónica normalmente es asintomática. Los síntomas se producen cuando uno o más divertículos se inflaman (referido como diverticulitis aguda) o sangran [1-3]. Rara vez, la diverticulosis colónica causa síntomas crónicos, como diarrea, sangrado rectal o dolor abdominal, por la inflamación de la mucosa del colon [1,2,4].

Entre el 4% y 25% de las personas con diverticulitis experimentan uno o más episodios de diverticulitis aguda durante su vida [1-7]. El hábito tabáquico, una vida sedentaria, el sobrepeso, y una dieta baja en fibra y alta en carne roja se asocian con un aumento del riesgo de diverticulitis aguda [1,6,8-10].

¿Cómo se diagnostica una diverticulitis sigmoidea aguda? ¿Qué tratamientos deberían ofrecerse a pacientes que se presentan con una forma no complicada? Para responder a estas preguntas, revisamos la evidencia disponible siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*.

Este artículo no trata la hemorragia diverticular, los síntomas de la inflamación crónica por divertículos colónicos, ni el tratamiento de la diverticulitis complicada, como el absceso o la perforación diverticular, que requieren hospitalización y a menudo tratamiento invasivo como drenaje percutáneo o cirugía [4,6,7].

#### Diagnóstico basado en hallazgos clínicos y de laboratorio, y confirmado por técnicas de diagnóstico por imagen

Los pacientes con diverticulitis aguda presentan síntomas inespecíficos que pueden confundirse con los de un trastorno ginecológico o renal, cáncer de colon, colitis isquémica o infecciosa, obstrucción intestinal, y apendicitis aguda [5,11-13]. El síntoma más común es el dolor abdominal agudo en el cuadrante inferior izquierdo, que aparece varios días antes de la presentación del cuadro. Los pacientes también pueden tener

fiebre, náuseas o vómitos, cambios en los hábitos intestinales (estreñimiento o diarrea), trastornos urinarios, sensibilidad de rebote y defensa abdominal involuntaria en el cuadrante inferior izquierdo [2,5,12].

Los análisis de laboratorio y las técnicas de diagnóstico por imagen son útiles para excluir otros diagnósticos y determinar la gravedad de la diverticulitis.

**Signos clínicos y de laboratorio inespecíficos.** El examen físico de un paciente con sospecha de diverticulitis aguda debería incluir, como mínimo, la determinación de la temperatura corporal, de la frecuencia cardíaca y la presión arterial; palpación abdominal minuciosa y, en el caso de las mujeres, examen para excluir un trastorno ginecológico [12].

Cuando se sospeche una diverticulitis aguda debería solicitarse un recuento sanguíneo completo y una determinación de la concentración de proteína C reactiva (PCR) [12,14]. El análisis de orina es útil para excluir un trastorno del tracto urinario; una prueba de embarazo permite descartar el embarazo en mujeres en edad fértil [7,12]. La determinación de creatinina sérica es útil, especialmente cuando se considere realizar una tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso [14].

Los signos que parecen tener la mayor exactitud diagnóstica para la diverticulitis sigmoidea aguda son: dolor abdominal y sensibilidad a la palpación en el cuadrante inferior izquierdo, agravado por el movimiento; ausencia de vómitos; edad superior a 50 años; episodio previo de diverticulitis aguda; y concentración sérica de PCR superior a 50 mg/l [11,12,14,15]. Sin embargo, ninguno de estos signos por separado tiene suficiente potencia discriminatoria para establecer o descartar el diagnóstico de diverticulitis aguda [11]. En un estudio con 1.021 pacientes con dolor abdominal agudo que acudieron al servicio de urgencias, 112 de ellos con diverticulitis aguda, una combinación de sensibilidad abdominal confinada al cuadrante inferior izquierdo, ausencia de vómitos y una PCR superior a 50 mg/l fue altamente específica para el diagnóstico definitivo de diverticulitis. Sin embargo, esta triada de síntomas solo estuvo presente en una cuarta parte de los pacientes con diverticulitis aguda [16].

**Técnicas de diagnóstico por imagen para la búsqueda de complicaciones.** Cuando se sospecha una diverticulitis, a menudo es útil hacer una ecografía o una TC con contraste intravenoso para respaldar el diagnóstico. Estas técnicas de diagnóstico por imagen también posibilitan la búsqueda de signos de complicación, como un absceso o aire extraluminal [4,6,7,14,17,18].

La ventaja de una TC con contraste intravenoso es que es más fiable que una ecografía para diagnosticar diverticulitis aguda, detectar sus complicaciones y diagnosticar otros trastornos que puedan confundirse con diverticulitis aguda. Detecta la diverticulitis aguda con una sensibilidad de entre el 80% y 95%, y con una especificidad de al menos un 95% (b) [4,6,7,12,14,15,19,20]. En otras palabras, la razón de verosimilitud positiva es de al menos 16, y la razón de verosimilitud negativa es de al menos 0,05 (c).

No es necesario administrar un enema con contraste hidrosoluble

para diagnosticar la perforación, pero parece de utilidad cuando se sospeche una fistula entre el colon y un órgano adyacente [14].

El inconveniente de la ecografía es que a veces causa dolor debido a la presión aplicada al abdomen [7]. Su precisión diagnóstica es inferior a la TC, depende de la experiencia del operador, y es inferior en pacientes obesos [6,7,12,14,15]. A pesar de todo, la ecografía es la técnica de diagnóstico por imagen de elección para las mujeres embarazadas o que pudieran estarlo, ya que no expone al feto a la radiación.

### **La mayoría de los pacientes se recuperan**

La mayoría de los pacientes con diverticulitis aguda presentan una forma no complicada [2,5,21]. La mayoría de los casos de diverticulitis aguda no complicada se resuelven sin cirugía. En una cohorte retrospectiva de unos 210.000 pacientes tratados en el hospital por un primer episodio de diverticulitis aguda, ya sea complicada o no complicada, el 85% de los pacientes recibieron tratamiento sin cirugía, y hubo una tasa de mortalidad del 2% [22].

Entre el 10% y 25% los pacientes hospitalizados por diverticulitis aguda presentan una complicación en forma de absceso pericólico, perforación colónica con peritonitis, o estenosis responsable de oclusión. Otra posible complicación es una fistula entre el colon y un órgano adyacente, normalmente la vejiga [2-7,17,19]. La mortalidad en los pacientes con una complicación es de aproximadamente el 5%, mayor incluso en caso de peritonitis [4,6,22].

A los 10 años, la diverticulitis aguda puede recurrir en aproximadamente entre el 25% y 35% de los pacientes cuyo primer episodio se trató sin cirugía a [2,3,14,21,22]. Las recurrencias no parecen tener un índice de complicaciones superior al de los primeros episodios de diverticulitis, aunque los episodios repetidos incrementan el riesgo de estenosis y fistula [3,4,6,12,21].

### **Diverticulitis no complicada aguda: antibioticoterapia a menudo innecesaria**

Muchas de las recomendaciones terapéuticas para la diverticulitis aguda no complicada se basan en el consenso de la opinión de expertos, más que en ensayos aleatorizados.

**Alivio del dolor, pero sin AINEs.** La diverticulitis aguda puede producir dolor intenso. Varios estudios han demostrado un aumento del riesgo de complicaciones de la diverticulitis en personas tratadas con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) [2,6,12,17,23]. Se desconoce si el mismo riesgo se aplica al uso a corto plazo de un AINE para aliviar el dolor asociado con la diverticulitis aguda [6]. Sin embargo, los AINEs alteran las respuestas inmunes y empeoran las infecciones bacterianas [24].

También se ha hallado un aumento del riesgo de perforación en pacientes con diverticulitis tratados con opioides, aunque no se ha establecido un rol causal [2,12,17,23].

Paracetamol es el fármaco de primera elección para el tratamiento del dolor de la diverticulitis aguda. Un opioide es una opción para considerar cuando el dolor es intenso [13]. Deberían evitarse los AINEs [12].

**Dieta absoluta: sin evaluar.** Tradicionalmente se ha recomendado que los pacientes con diverticulitis aguda sigan una dieta baja en fibras, “baja en residuos” o incluso una dieta absoluta. Sin embargo, las revisiones sistemáticas y las guías de práctica clínica que identificamos no mencionan que haya una evaluación sólida o explicaciones patofisiológicas claras que respalden esta recomendación [4,7,13,25]. Algunas guías recomiendan para la diverticulitis aguda no complicada una dieta libre si es bien tolerada [6,14].

**Antibióticos: poca eficacia.** Dos ensayos aleatorizados no ciegos con un total de 1.239 pacientes compararon la antibioterapia frente a la terapia sin antibióticos en pacientes con diverticulitis aguda no complicada confirmada por TC. Se excluyeron pacientes inmunocomprometidos [26,27].

La edad media de los pacientes fue de 57 años. En el momento de la inscripción, la mayoría de los pacientes tenían una temperatura corporal por debajo de 38° C o 38,7° C y una PCR por debajo de 130 mg/l o 160 mg/l, según el ensayo [26,27].

En un ensayo, la antibioticoterapia durante al menos 7 días comenzó con la administración intravenosa de una cefalosporina de segunda o tercera generación en combinación con metronidazol, o un carbapenem, o la combinación piperacilina + tazobactam, seguida por metronidazol oral combinado con una cefalosporina o una fluoroquinolona [26]. El otro ensayo empleó amoxicilina + ácido clavulánico durante 10 días, administrado por vía intravenosa durante al menos 48 horas, o una fluoroquinolona + metronidazol para pacientes alérgicos a la penicilina [27].

En estos ensayos no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, ni en el tiempo de recuperación, ni en la incidencia de complicaciones o recurrencias [26-28]. La potencia estadística fue insuficiente para descartar diferencias moderadas [27].

Una revisión sistemática con metaanálisis, actualizada en 2007, recopiló resultados procedentes de 2.153 pacientes, incluyendo aquellos de los dos ensayos mencionados anteriormente, un estudio comparativo prospectivo no aleatorizado y tres estudios retrospectivos [29]. En comparación con el grupo de pacientes tratados inmediatamente con antibióticos, el grupo sin antibioticoterapia no pareció tener un mayor riesgo de complicaciones (riesgo relativo (RR) 0,63; intervalo de confianza del 95% (IC95): 0,25-1,57) o de reingreso hospitalario (RR 1,01; IC95: 0,75-1,37).

Varias guías clínicas recomiendan tratar a los pacientes con diverticulitis aguda sin antibióticos, siempre que no haya complicaciones o factores de riesgo de enfermedad grave [4,6,14,15]. En estos pacientes, posponer la decisión de iniciar la antibioterapia en 2 o 3 días parece una estrategia razonable [12,14].

**Signos de gravedad, pacientes frágiles, embarazadas: antibióticos como precaución.** Según una revisión sistemática que identificó 21 estudios prospectivos o retrospectivos con varios miles de pacientes, se asoció una serie de factores de riesgo con un mayor riesgo de enfermedad grave, en particular: la presencia de otros trastornos; inmunosupresión; tratamiento

con AINEs o corticoides; y una PCR superior a 150 mg/l [17]. A pesar de la falta de evaluación comparativa en estas indicaciones, el riesgo de infección justifica la antibioticoterapia. Fiebre superior a 38,5°C, signos de infección generalizada, un impacto sobre el estado general del paciente, y embarazo justifican el uso de antibióticos [6,14].

**Antibioticoterapia oral.** Varios ensayos aleatorizados de pequeño tamaño han comparado varios regímenes de antibióticos en pacientes con diverticulitis aguda no complicada: administración oral frente a intravenosa, varias duraciones de antibioticoterapia intravenosa, y varias duraciones totales de antibioticoterapia [12,14,30,31]. Ninguno de estos ensayos demostró diferencias en la eficacia entre los regímenes evaluados, pero carecían de potencia estadística suficiente para descartar posibles diferencias moderadas.

La mayoría de las guías clínicas que cumplían nuestros criterios de selección no realizaban recomendaciones sobre la elección de antibióticos o la duración del tratamiento [2,4,6,7,15]. Las guías de la Alta Autoridad Sanitaria Francesa publicadas en 2017 recomendaban, a partir de opiniones de expertos, el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro por vía oral durante un máximo de 7 días: amoxicilina + ácido clavulánico; o una fluoroquinolona + metronidazol para pacientes alérgicos a penicilina [14].

**Seguimiento clínico.** La mayoría de los casos de diverticulitis aguda no complicada se resuelven sin necesidad de cirugía. Con o sin antibióticos, la sensibilidad y la fiebre normalmente mejoran en 2 a 4 días, y la recuperación total generalmente se produce en 2 semanas [26,27]. Independientemente de la elección terapéutica, es aconsejable el seguimiento clínico. Cuando el curso clínico es favorable, no es necesario repetir los análisis de laboratorio o las técnicas de diagnóstico por imagen [14].

**Tratamiento domiciliario.** Un estudio aleatorizado y unos diez estudios longitudinales de cohortes, comparativos y no comparativos, han evaluado el tratamiento sin hospitalización de pacientes con diverticulitis aguda confirmada por TC, sin signos de complicaciones o factores de riesgo de enfermedad grave. En estos estudios, el 6-7% de los pacientes requirió hospitalización posterior por agravamiento de la enfermedad [14,32,33].

Varias guías clínicas sugieren el tratamiento domiciliario de los pacientes con diverticulitis no complicada sin otros problemas de salud, cuando puede mantenerse la alimentación oral y un familiar o allegado puede proporcionar el cuidado adecuado en el domicilio [4,7,14,15].

**En la práctica: tratar a ciertos pacientes en el domicilio, a menudo sin antibióticos**

La mayoría de los pacientes con diverticulitis aguda presentan una forma no complicada. Bajo ciertas condiciones, cuando este diagnóstico se confirme por TC y el paciente no presente otros problemas de salud, está justificado el tratamiento domiciliario, a menudo sin antibióticos.

A continuación, le mostramos nuestra propuesta para el tratamiento de la diverticulitis aguda, basada en los datos limitados de evaluación disponibles y el consenso entre

especialistas.

### **Diverticulitis colónica aguda: tratamiento domiciliario bajo ciertas condiciones**

En pacientes con signos y síntomas sugestivos de diverticulitis colónica aguda, deben realizarse inmediatamente los siguientes análisis de laboratorio: recuento sanguíneo completo y determinación de PCR y creatinina sérica; microscopia y cultivo de orina; y posiblemente un test de embarazo.

Por lo general, se requieren técnicas de diagnóstico por imagen para confirmar el diagnóstico, normalmente una TC de abdomen y pelvis, con contraste intravenoso. Una ecografía realizada por un facultativo experimentado es una alternativa razonable cuando una TC no esté disponible. La ausencia de signos de complicaciones en la ecografía debería confirmarse con una TC antes de considerar el tratamiento sin hospitalización.

El tratamiento domiciliario está justificado en pacientes con diverticulitis no complicada aguda que por lo demás presenten un buen estado de salud, siempre que pueda mantenerse la alimentación oral y esté disponible el cuidado de un familiar o allegado. En embarazadas, como precaución, es aconsejable el tratamiento hospitalario.

El tratamiento domiciliario se basa en analgésicos, con paracetamol/acetaminofén como fármaco de primera elección. Si el dolor es intenso, podría considerarse el tratamiento con opioides, teniendo en cuenta que pueden incrementar el riesgo de perforación colónica. Deberían evitarse los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya que aumentan el riesgo de complicaciones.

No hay evidencias sólidas a favor de hacer modificaciones dietéticas durante un episodio agudo de diverticulitis tratada en el domicilio.

— La antibioticoterapia es aconsejable en caso de fiebre superior a 38,5° C, afectación del estado general del paciente, PCR superior a 150 mg/l, o si el paciente recibía tratamiento con AINEs antes del episodio agudo.

— En el domicilio, si la antibioticoterapia se considera la mejor elección, debería escogerse un antibiótico oral de amplio espectro como amoxicilina + ácido clavulánico, o para pacientes alérgicos a penicilina, una fluoroquinolona + metronidazol, durante 7 días.

— Los pacientes tratados en el domicilio por un episodio de diverticulitis aguda no complicada deberían recibir seguimiento clínico. Si el trastorno se agrava o no se observa mejora tangible tras 2-4 días, los pacientes deberían hospitalizarse. Si el paciente se recupera no es necesario repetir los análisis de laboratorio o las técnicas de diagnóstico por imagen.

Revisión producida de forma colectiva por el Equipo Editorial: sin conflictos de intereses

a- Los divertículos del colon son menos comunes en personas que viven en Asia y normalmente se localizan en el colon derecho, es decir, el ciego y el colon ascendente (ref. 1).

b- En la mayoría de los estudios que evaluaron la exactitud diagnóstica de las técnicas de diagnóstico por imagen en la diverticulitis aguda, el estándar de referencia con las que se comparó fue el resultado clínico (ref. 20).

c- Cuanto mayor sea la razón de verosimilitud positiva (LR+) de un signo (o una combinación de signos), mayor es la posibilidad de que el diagnóstico indicado por este signo sea correcto. Cuanto menor sea el valor de la LR- de un signo (o una combinación de signos), mayor es la posibilidad de que su ausencia descarte correctamente el diagnóstico en cuestión. Por convención, un signo se considera que tiene una potencia discriminatoria muy alta cuando el valor del LR+ es mayor de 10 o cuando el valor del LR- es inferior a 0,1.

### **Búsqueda bibliográfica y metodología**

Buscamos revisiones sistemáticas, meta-análisis y guías de práctica clínica sobre la diverticulitis publicadas desde 2008. Seleccionamos las revisiones y guías que cumplieran los siguientes criterios de calidad: se indicaba explícitamente la búsqueda bibliográfica y el método de selección de artículos, los documentos seleccionados fueron evaluados de forma crítica, y se indicó el nivel de evidencia que respaldaba sus recomendaciones.

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en el seguimiento continuo en la biblioteca Prescrire. Hasta el 3 de septiembre de 2018, también realizamos búsquedas en las bases de datos Embase (1974-semana 36 de 2018), Medline (1950-semana 4 de agosto de 2018), la Biblioteca Cochrane (CDSR: 2018, número 9), el Centro de Revisiones y Difusión (NIHR - CRD), y las páginas web de la Agencia para la Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud de Estados Unidos (AHRQ), la Alta Autoridad Sanitaria Francesa (HAS), el Centro Federal Belga de Conocimiento para la Asistencia Sanitaria (KCE), el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), y la Red Escocesa Intercolegiada sobre Guías de Práctica Clínica (SIGN).

1. Pemberton JH et al. "Colonic diverticulosis and diverticular disease: Epidemiology, risk factors, and pathogenesis" *UpToDate* www.uptodate.com acceso 28 de agosto de 2018: 18 páginas.
2. Strate LL et al. "American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Acute Diverticulitis" *Gastroenterology* 2015; 149 (7): 1950-1976.
3. Buchs NC et al. "Natural history of uncomplicated sigmoid diverticulitis" *World J Gastrointest Surg* 2015; 7 (11): 313-318.
4. Cuomo R et al. "Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease" *United European Gastroenterol J* 2014; 2 (5): 413-442.
5. Pemberton JH et al. "Clinical manifestations and diagnosis of acute diverticulitis in adults" *UpToDate* www.uptodate.com acceso 28 de agosto de 2018: 16 páginas.
6. Andeweg CS et al. "Guidelines of diagnostics and treatment of acute left-sided colonic diverticulitis" *Dig Surg* 2013; 30: 278-292.
7. Feingold D et al. "Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis" *Dis Colon Rectum* 2014; 57 (3): 284-294.
8. Liu PH et al. "Adherence to a healthy lifestyle is associated with a lower risk of diverticulitis among men" *Am J Gastroenterol* 2017; 112 (12): 1868-1876.
9. Aune D et al. "Tobacco smoking and the risk of diverticular disease - a systematic review and meta-analysis of prospective studies" *Colorectal Dis* 2017; 19 (7): 621-633.
10. Aune D et al. "Body mass index and physical activity and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies" *Eur J Nutr* 2017; 56 (8): 2423-2438.
11. Andeweg CS et al. "How to diagnose acute left-sided colonic diverticulitis. Proposal for a clinical scoring system" *Ann Surg* 2011; 253 (5): 940-946.
12. Swanson SM and Strate LL. "Acute colonic diverticulitis" *Ann*

- Intern Med* 2018; 168 (9): ITC65-ITC80.
13. "Diverticular disease" Noviembre de 2017. En: "BMJ Best Practice" BMJ Publishing Group, Londres. [www.bestpractice.bmj.com](http://www.bestpractice.bmj.com) acceso 26 de enero de 2018: 40 páginas
  14. Haute Autorité de Santé. "Prise en charge médicale et chirurgicale de la diverticulite colique. Argumentaires scientifiques" Noviembre de 2017: 166 páginas.
  15. Sartelli M et al. "WSES guidelines for the management of acute left sided colonic diverticulitis in the emergency setting" *World J Emerg Surg* 2016; 11: 37, 15 páginas.
  16. Laméris W et al. "A clinical decision rule to establish the diagnosis of acute diverticulitis at the emergency department" *Dis Colon Rectum* 2010; 53 (6): 896-904.
  17. Tan JPL et al. "Predictors of acute diverticulitis severity: a systematic review" *Int J Surg* 2016; 26: 43-52.
  18. Regenbogen SE et al. "Surgery for diverticulitis in the 21st century: a systematic review" *JAMA Surg* 2014; 149 (3): 292-302.
  19. Andeweg CS et al. "Toward an evidence-based step-up approach in diagnosing diverticulitis" *Scand J Gastroenterol* 2014; 49 (7): 775-784.
  20. Laméris W et al. "Graded compression ultrasonography and computed tomography in acute colonic diverticulitis: meta-analysis of test accuracy" *Eur Radiol* 2008; 18 (11): 2498-2511.
  21. Morris AM et al. "Sigmoid diverticulitis. A systematic review" *JAMA* 2014; 311 (3): 287-297.
  22. Rose J et al. "Long-term outcomes after initial presentation of diverticulitis" *Ann Surg* 2015; 262 (6): 1046-1053.
  23. Kvasnovsky CL et al. "Increased diverticular complications with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other medications: a systematic review and meta-analysis" *Colorectal Dis* 2014; 16 (6): 189-196.
  24. Prescrire Rédaction "AINS, dont l'aspirine" *Interactions médicamenteuses Prescrire* 2019.
  25. Dahl C et al. "Evidence for dietary fibre modification in the recovery and prevention of reoccurrence of acute, uncomplicated diverticulitis: a systematic literature review" *Nutrients* 2018; 10 (2): 18 páginas.
  26. Chabok A et al. "Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis" *Br J Surg* 2012; 99 (4): 532-539.
  27. Daniels L et al. "Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis" *Br J Surg* 2017; 104: 52-61.
  28. van Dijk ST et al. "Long-term effects of omitting antibiotics in uncomplicated acute diverticulitis" *Am J Gastroenterol* 2018; 113 (7): 1045-1052.
  29. Tandon A et al. "Antibiotics versus no antibiotics in the treatment of acute uncomplicated diverticulitis - a systematic review and meta-analysis" *Colorectal Dis* 2018; 20 (3): 179-188.
  30. de Korte N et al. "Use of antibiotics in uncomplicated diverticulitis" *Br J Surg* 2011; 98: 761-767.
  31. Shabanzadeh DM and Wille-Jørgensen P "Antibiotics for uncomplicated diverticulitis" (Cochrane Review) (última actualización: 2012). En: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2012; número 11: 28 páginas.
  32. Balasubramanian I et al. "Out-patient management of mild or uncomplicated diverticulitis: a systematic review" *Dis Surg* 2017; 34 (2): 151-160.
  33. van Dijk ST et al. "A systematic review and meta-analysis of out-patient treatment for acute diverticulitis" *Int J Colorectal Dis* 2018; 33 (5): 505-512.

### Duración de la antibioterapia: desmontando mitos

*INFAC* 2019; 27 (2)

[https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2019/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_27\\_2\\_antibioticos.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2019/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_27_2_antibioticos.pdf)

El aumento de las resistencias bacterianas es un problema de salud pública que preocupa a las organizaciones sanitarias de todo el mundo. En nuestro país, el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) tiene entre sus objetivos la implantación generalizada de los Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA), tanto en el ámbito hospitalario como en Atención Primaria y centros de larga estancia, para mejorar el pronóstico de los pacientes que necesitan antibióticos, minimizar los efectos adversos, controlar la aparición de resistencias y garantizar el uso de tratamientos coste-eficaces.

La aparición de resistencias bacterianas en una población está ligada, entre otros factores, a la cantidad de antibióticos que consume, por lo que, además de la selección del antimicrobiano adecuado para cada tipo de infección, optando por el de menor espectro y que tenga menor potencial de promover y seleccionar resistencias, la reducción de la exposición global a antibióticos es un objetivo prioritario para optimizar su uso. Para ello, se promueven las siguientes estrategias:

- la reducción de las indicaciones para las que se prescriben los antibióticos.
- la reducción de la duración de los tratamientos.

Por el contrario, reducir las dosis de los antibióticos no parece una estrategia adecuada, ya que uno de los mecanismos que incrementan las resistencias es la exposición a concentraciones subterapéuticas de los mismos.

En cuanto a la reducción de las indicaciones de uso, hay que tener en cuenta que muchos procesos son de etiología viral y algunos de etiología bacteriana tienen un curso autolimitado, por lo que no todas las infecciones necesitan tratamiento antibiótico. Para ayudar en la toma de decisiones y reducir el consumo de antibióticos sin empeorar la evolución clínica, son útiles algunas herramientas como los test de diagnóstico rápido para la detección de antígeno de estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A en las faringoamigdalitis o la determinación de la proteína C reactiva en infecciones del tracto respiratorio inferior.

En lo que respecta a la duración de los tratamientos, nos enfrentamos a un cambio de paradigma. Históricamente, las recomendaciones en cuanto a la duración del tratamiento antibiótico se han establecido en gran medida de forma arbitraria. Según los principios teóricos, se debería pautar suficiente antibiótico para eliminar los microorganismos causantes de la infección y prevenir el desarrollo de resistencias. Sin embargo, la evidencia no apoya esta idea, y en determinadas patologías existen pruebas de que los tratamientos cortos pueden ser tan eficaces como los de duración estándar. De hecho, el efecto bactericida de un antibiótico se ejerce con gran rapidez, se hace clínicamente visible al 3º o 4º día de tratamiento y tiene un techo de eficacia que probablemente se alcanza en 5-8 días. Por el contrario, la inducción de las resistencias a los antibióticos es más lenta y crece con el tiempo de exposición, de forma que cuanto más tiempo se mantenga el tratamiento antibiótico, mayor será la posibilidad de inducir y seleccionar bacterias resistentes. Así, los ciclos cortos de antibióticos reducirían el tiempo de

exposición innecesario al tratamiento antibiótico, limitando la propagación de bacterias resistentes, disminuyendo los efectos adversos y los costes y mejorando la adherencia al tratamiento.

Durante mucho tiempo, a los pacientes se les ha recomendado completar el tratamiento antibiótico prescrito, incluso tras la resolución de los síntomas, y existía, además, la percepción de que las resistencias surgirían si no se hacía así. Hoy en día se dispone de datos que muestran que la duración ampliada de la exposición a los antibióticos incrementa significativamente la probabilidad de resistencias bacterianas. Sin embargo, cambiar creencias profundamente arraigadas es difícil, incluso cuando hay evidencia. El objetivo de este boletín es revisar la evidencia sobre las pautas cortas de los tratamientos antimicrobianos en las infecciones ambulatorias más habituales en atención primaria.

### Conclusiones

- Los ciclos cortos de antibióticos pueden limitar la propagación de bacterias resistentes, reducir los costes de tratamiento, los efectos adversos asociados y mejorar la adherencia.
- Cuanto mayor es la duración del tratamiento antibiótico, mayor es la posibilidad de inducir y seleccionar bacterias resistentes.
- Los tratamientos cortos están indicados en la mayoría de las infecciones no complicadas tratadas en atención primaria.
- Existen ciertas situaciones clínicas en las que sigue siendo recomendable prescribir los antibióticos con pautas más largas.

– Se debe informar a los pacientes de que, en ciertas circunstancias, se pueden interrumpir los antibióticos de manera temprana.

### Índice

¿Qué dice la evidencia sobre las pautas cortas?

Infecciones de las vías respiratorias altas

Faringoamigdalitis

Otitis media aguda

Rinosinusitis y sinusitis aguda no complicada

Infecciones de las vías respiratorias bajas

Neumonía adquirida en la comunidad

Exacerbaciones de epoc

Infecciones del tracto urinario

Cistitis aguda no complicada

Pielonefritis

Infecciones de piel y partes blandas

¿Qué mensaje dar a los pacientes?

Conclusiones

**Puede leer el mensaje completo en el enlace que aparece en el encabezado**

### Autoinyectores de adrenalina disponibles en Canadá

*Therapeutics Letter*, abril-mayo 2019

<https://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2019/05/119.pdf>

Traducido por Juan Erviti

La anafilaxis es una de las crisis de salud más dramáticas. Un incentivo importante para aprender más sobre este tema es haber experimentado personalmente o en otra persona este episodio agudo y grave de alergia, ya que muchos profesionales de la salud no van a contar con una experiencia personal sobre ello. El Instituto Canadiense de Información Sanitaria estima que la anafilaxis supone un 8% de las aproximadamente 171.000 visitas anuales al servicio de urgencias por alergias que se realizan en Canadá [1].

Los signos y síntomas de anafilaxis varían en severidad y pueden incluir [2]:

- **Cutáneos:** piel de gallina, picor, rubor, erupción morbiliforme, urticaria, angioedema.
- **Respiratorios:** rinitis, picor de garganta, disnea, sibilancias, obstrucción de vías aéreas superiores, parada respiratoria.
- **Gastrointestinales:** náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales.
- **Cardiovasculares:** hipotensión, síncope, diaforesis, dolor pectoral, shock, arritmia, paro cardíaco.
- **Neurológicos:** sensación de muerte inminente, ansiedad, irritabilidad, confusión, pérdida de conciencia, convulsiones.
- **Otros:** calambres uterinos, gusto metálico en la boca.

Se recomienda llevar autoinyectores de adrenalina a las personas con historia de anafilaxia [2-4]:

a. Cuando hay una alta probabilidad de recurrencia

- b. Cuando no siempre es posible evitar el alérgeno (ej: comidas, insectos con aguijón, desencadenantes ambientales, ejercicio)
- c. Cuando no se ha identificado el alérgeno (anafilaxis idiopática)

La adrenalina es un agonista de los receptores adrenérgicos (alfa y beta) que se administran para contrarrestar la vasodilatación sistémica que ocurre durante la anafilaxis [5,6]. Incrementa la resistencia vascular periférica, aumenta la contractilidad y frecuencia cardíaca, disminuye el edema de la mucosa e induce broncodilatación [5,6].

### ¿Cuál es la evidencia que apoya el uso de autoinyectores de adrenalina?

La adrenalina se comercializó por primera vez hace casi 120 años, aunque muchos aspectos prácticos todavía no han sido claramente resueltos. ¿Debería administrarse la adrenalina tras los primeros síntomas leves o reservarse para los síntomas graves? ¿Cuál es la dosis óptima? Una revisión sistemática Cochrane de 2008 identificó aspectos éticos y prácticos asociados con la realización de ensayos clínicos controlados con placebo, doble ciego y aleatorizados sobre el uso de adrenalina durante la anafilaxis [7]. Una Guía estadounidense de anafilaxis de 2015 advierte transparentemente que el tratamiento de la anafilaxis se basa, en el mejor de los casos, en estudios observacionales, evidencia indirecta y, sobre todo, en consensos [2]. En ausencia de una recomendación de uso claramente basada en la evidencia, hay divergencias de opinión sobre si los

autoinyectores de adrenalina se están utilizando en exceso o en defecto [8-11].

### ¿Qué consejo pueden ofrecer los profesionales sanitarios a los pacientes sobre los autoinyectores de adrenalina?

- La adrenalina inyectable es la intervención de primera línea para la anafilaxis [2-4,6].
- Las reacciones pueden ser más o menos graves, o seguir el mismo curso clínico, por lo que la decisión sobre cuándo administrar exactamente la adrenalina debe valorarse en cada caso. Sin embargo, las Guías estadounidenses y canadienses recomiendan administrar la adrenalina inmediatamente después del inicio de la anafilaxis [2-4].
- Las medicaciones orales no actúan suficientemente rápido en el caso de reacciones alérgicas sistémicas graves [2,3]. No se espera que sean eficaces en caso de obstrucción del flujo aéreo, hipotensión o parada cardiorrespiratoria [2,3].
  - Estos fármacos incluyen los antihistamínicos H<sub>1</sub> (ej: difenhidramina), antihistamínicos H<sub>2</sub> (ej: ranitidina) o corticoides (ej: prednisona, dexametasona). Las presentaciones en forma de solución, cápsulas líquido-gel o comprimidos dispersables de antihistamínicos no son soluciones eficaces para este problema.
- Los autoinyectores de adrenalina están diseñados para inyectarse en la parte central externa del muslo y deben mantenerse en este lugar durante varios segundos [5,12].
  - Se recomienda ver los videos de demostración y realizar prácticas con un dispositivo de entrenamiento para mejorar la confianza con la técnica de autoinyección.
- Se recomienda que las personas de alto riesgo de anafilaxis tengan acceso al menos a dos autoinyectores de adrenalina por varias razones [2,3]:
  - Cada dispositivo proporciona una única dosis fija de adrenalina [5, 12].
  - La anafilaxis puede ocurrir lejos de un servicio de urgencias y es posible que sea necesario administrar una segunda dosis entre 5 y 15 minutos después de la primera [5,12].
  - La adrenalina tiene una vida media corta y no está claro cuál es la dosis óptima [2].
  - En ocasiones, los autoinyectores no se utilizan correctamente o se inyectan accidentalmente en un dedo de la mano o en el pulgar [13-15].
- Se recomienda contactar con el servicio de urgencias después de la administración de adrenalina en caso de un episodio bifásico (segundo) o una reacción prolongada [2-4,5,12].

El uso de una ampolla o vial multidosis de adrenalina junto con una jeringa es menos caro. La Guía estadounidense de 2015 expresa una cierta preocupación sobre el uso de ampollas o viales multiuso por un potencial retraso en la administración o una dosificación imprecisa [2]. Como respuesta a la escasez de suministro de EpiPen en 2018, el colegio de farmacéuticos de British Columbia y la Sociedad de Farmacéuticos de BC desarrollaron herramientas para mejorar la dispensación y la formación al paciente sobre el uso de ampollas y viales de adrenalina junto con jeringuillas:

[http://bcpharmacists.org/news/epipen\\_shortage](http://bcpharmacists.org/news/epipen_shortage)

### Autoinyectores de adrenalina disponibles en Canadá

Nombre comercial	Dosis por inyector	Coste por inyector (precio de mayorista) [17]
EpiPen Jr	0,15 mg	\$95
EpiPen	0,20 mg	\$95

- Dosis 0,15 mg: niños entre 15 y 30 Kg [5]
- Dosis 0,30 mg: niños con peso  $\geq 30$  Kg y adultos [5]
- La Declaración de la Sociedad Canadiense de Alergología e Inmunología Clínica sobre la dosificación del autoinyectores de adrenalina para niños con peso inferior a 15 Kg [16] puede consultarse la siguiente dirección: <https://doi.org/10.1186/s13223-015-0086-9>
- Autoinyector de adrenalina AUVI-Q: autorizado temporalmente por *Health Canada* como consecuencia del fallo de suministro de EpiPen en 2018 (coste de mayorista de AUVI-Q: 183\$ por inyector) [12,17, 18]
- En 2018 *Health Canada* autorizó un autoinyector genérico de adrenalina (Taroclick Epinephrine) pero actualmente no se encuentra comercializado [19]

### Conclusiones

- A las personas en riesgo de anafilaxis en el ámbito extrahospitalario se les debería proporcionar al menos dos autoinyectores de adrenalina, especialmente si están lejos de los servicios de urgencias (en casa, de viaje, trabajo o actividad lúdica).
- Los medicamentos orales como los antihistamínicos y corticoides no son adecuados para tratar las reacciones alérgicas graves de evolución rápida.
- Los profesionales sanitarios, especialmente los farmacéuticos comunitarios, pueden formar a los pacientes a través de demostraciones con autoinyectores de placebo de adrenalina.

### Enlaces a videos formativos:

<http://ti.ubc.ca/epipen-videos>  
<http://ti.ubc.ca/epipen-starter-kit>

### Referencias

1. Canadian Institute for Health Information. *Anaphylaxis and Allergy in the Emergency Department*. [Internet]. [https://secure.cihi.ca/free\\_products/Anaphylaxis\\_Infosheet\\_en.pdf](https://secure.cihi.ca/free_products/Anaphylaxis_Infosheet_en.pdf)
2. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al. *Anaphylaxis – a practice parameter update 2015*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115(5):341-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.07.019>
3. Golden D, Demain J, Freeman T, et al. *Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118(1):28-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2016.10.031>
4. Fischer D.; Vander Leek T.K.; Ellis A.K.; Kim H. *Anaphylaxis*. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2018;14(Supplement 2):(no pagination) Article Number: 54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0283-4>
5. Health Canada Drug Product Database. *EpiPen, EpiPen Jr*. [Internet]. <https://healthproducts.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do>
6. U.S. Food and Drug Administration. *Multidisciplinary Review. AUVI-Q. Epinephrine injection*. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM587407.pdf>
7. Sheikh A, Shehata YA, Brown SGA, Simons FER. *Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock (Review)*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.:CD006312. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006312.pub2>

8. Gabrielli S, Clarke A, Morris J, et al. *Teenagers and those with severe reactions are more likely to use their epinephrine autoinjector in cases of anaphylaxis in Canada*. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7(3):1073-1075.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.044>
9. Warren CM, Zaslavsky JM, Kan K et al. *Epinephrine auto-injector carriage and use among US children, adolescents, and adults*. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;121(4):479-491. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2018.06.010>
10. Diwaker L, Cummins C, Ryan R, et al. *Prescription rates of adrenaline auto-injectors for children in UK general practice: a retrospective cohort study*. Br J General Practice 2017;67(657):e300-e305. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp17X689917>
11. Turner PJ, DunnGalvin A, Hourihane JO. *The emperor has no symptoms: The Risks of a Blanket Approach to Using Epinephrine Autoinjectors for all Allergic Reactions*. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4(6):1143-1146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.05.005>
12. U.S. Food and Drug Administration. *Prescribing Information. AUVI-Q (epinephrine injection, USP)*. [Internet]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/201739s008s009lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/201739s008s009lbl.pdf)
13. U.S. Food and Drug Administration. *Warning Letter 2017*. <https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2017/ucm574981.htm>
14. Health Canada. *EpiPen and EpiPen Jr auto-injectors may stick in their carrier tube*. <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2018/67860a-eng.php>
15. ISMP Canada Safety Bulletin. *Epinephrine Use for Anaphylaxis-A Multi-Incident Analysis*. 2017;17(6) <https://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/2017/ISMPCSB2017-06-EpinephrineAnaphylaxis.pdf>
16. Halbrich M, Mack DP, Carr S, et al. *CSACI position statement: Epinephrine auto-injectors and children <15 kg*. Allergy Asthma and Clinical Immunology 2015;11(1):(no pagination) Article Number: 20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-015-0086-9>
17. McKesson. *PharmaClick Catalogue*. <https://clients.mckesson.ca/catalog> [accessed 12 May 2019]
18. Health Canada. *EpiPen (epinephrine USP) Auto-Injector – Interim Order allowing the importation of AUVI-Q in response to shortages of EpiPen and EpiPen Jr*. [Internet]. August 29, 2018. <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2018/67658a-eng.php>
19. Health Canada Drug Product Database. *TaroClick Epinephrine*. [Internet]. [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00050987.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00050987.PDF)

### Profilaxis de rutina del TEV, ¿hay un beneficio neto para la salud?

*Therapeutics Letter*, junio 2019

<https://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2019/07/120.pdf>

Traducido por Juan Erviti

La profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) es una práctica común en pacientes hospitalizados no quirúrgicos en British Columbia y en gran parte de América del Norte. Ello incluye a los pacientes que están en un riesgo muy bajo de TEV. Los episodios de TEV comprenden la trombosis venosa profunda (TVP), normalmente en las piernas, que puede ser sintomática o asintomática, y la embolia pulmonar (EP).

La profilaxis rutinaria del TEV en pacientes no quirúrgicos (≈85%) [1,2] se rige por dos asunciones: a) el riesgo de TEV es alto y b) la heparina no fraccionada (HNF) y las HBPM son eficaces en la prevención de episodios de TEV [3,4].

Debido a la inclusión de episodios asintomáticos de TEV como variable en los ensayos clínicos y a los fallos en la interpretación de la evidencia sobre la profilaxis con heparina, es necesario reconsiderar nuestros esfuerzos para reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con el TEV [5].

#### ¿Cuál es la incidencia de TEV en pacientes hospitalizados no quirúrgicos?

Algunas Guías de TEV alertan sobre el alto riesgo de TVP y EP en los pacientes médicos hospitalizados [3,4], mientras que otras guías son más conservadoras [6,7].

El TEV ocurre en menos del 2% de los pacientes médicos y la mayor parte de los casos se dan cuando están ingresados en el hospital o en los tres meses posteriores al alta [8-10]. Entre los 15.000 pacientes incluidos en el registro internacional médico de prevención del TEV (estudio IMPROVE), la incidencia de TEV al cabo de 90 días fue del 1,2%. La incidencia de TVP sintomática, EP no fatal y EP fatal fue del 0,44%, 0,32% y 0,18%, respectivamente [10]. Estos datos observacionales

corroboran los hallazgos de los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que detectaron incidencias similares en pacientes médicos que no recibían heparina [11-13].

#### Evidencia sobre tromboprofilaxis

Una revisión sistemática Cochrane publicada en 2014 (n=27.998) concluyó que la profilaxis con heparina (HNF o HBPM) reduce el riesgo de TVP frente a placebo, pero aumenta el riesgo de sangrado, sin reducir la mortalidad total. Los resultados sobre EP fatal y no fatal se consideraron “imprecisos” [13]. En la última versión de esta revisión se publicaron nuestras preocupaciones sobre dicha revisión Cochrane en detalle [14, 15].

La revisión no analizó la TVP sintomática. Los episodios más frecuentemente detectados eran casos de TVP asintomática, que es de relevancia clínica cuestionable [5]. Otro fallo importante de esta revisión tiene que ver con los datos ausentes y otros datos no publicados. (Cuadro). Por ejemplo, los dos ECAs de mayor tamaño no tenían datos en 889 (16%) del total de pacientes aleatorizados [11,12].

En el análisis de la revisión Cochrane no se incluyeron los resultados en TVP de tres ECAs de gran tamaño que incluyeron más de 22.000 pacientes, porque la TVP no estaba incluida como una de las variables [16-18]. Los dos ECAs que aportaron más datos a la revisión Cochrane mostraron que la incidencia de EP sobre un denominador era de tan sólo el 3% de todos los pacientes aleatorizados (ej: algunos ensayos sólo notificaron episodios de EP en los pacientes fallecidos que, además, se les practicó la autopsia) [17,18].

En este análisis se asumió que, en los pacientes en los que no se registró información sobre TVP o EP, no se produjo ninguno de estos eventos. Esta aproximación a menudo exagera la

estimación de la eficacia del tratamiento [19]. Nosotros confiamos más en la conclusión de la revisión Cochrane que dice que la profilaxis con heparina no reduce la mortalidad total, ya

que 8 de los 10 ensayos de mayor tamaño publicaron datos de esta variable.

**Cuadro: datos utilizados en el metanálisis Cochrane comparado con la cantidad de datos ausentes de los ECAs**

Variable	Heparina (HBPM o HNF) Eventos/denominador utilizado en el metanálisis Cochrane para diferencias absolutas	Placebo Eventos/denominador utilizado en el metanálisis Cochrane para diferencias absolutas	% pacientes aleatorizados en los que se basan los resultados del metaanálisis
<b>TVP</b> (sintomática o asintomática)	112 / 2.931	172 / 2.580	No se dan datos de TVP en 23.363 de los 27.988 pacientes aleatorizados (83%). La supuesta diferencia de 60 casos de TVP proviene de solo el 17% de todos los pacientes aleatorizados.
<b>EP</b> (fatal y no fatal)	33 / 14.100	50/13.871	No se dan datos de EP en 13.661 de los 27.988 pacientes aleatorizados (49%). La supuesta diferencia de 17 casos de EP proviene de solo el 51% de todos los pacientes aleatorizados.
<b>Hemorragia grave</b> (definición variable según ensayos)	44 / 7.094	24 / 6.710	No se dan datos de hemorragia grave en 11.693 de los 27.988 pacientes aleatorizados (42%). La supuesta diferencia de 20 casos de EP proviene de solo el 58% de todos los pacientes aleatorizados.

Los autores de la revisión Cochrane notificaron que las heparinas aumentaron la incidencia de sangrado. Desafortunadamente, no es posible estimar la magnitud real de este incremento porque la revisión no registró datos de hemorragias en el 42% de los pacientes aleatorizados en los ECAs [18]. En el caso del estudio PREVENT, un ensayo de gran tamaño sobre dalteparina, que representa el 13% de todos los pacientes aleatorizados en todos los ECAs, pudimos confirmar que no se redujo el número total de eventos adversos graves (incluyendo la muerte, TEV y hemorragia grave), a pesar de que se notificó una reducción en el TEV [12,20].

En una Guía de la Sociedad Estadounidense de Hematología, publicada en 2018, también se menciona que la mortalidad no se reduce al realizar profilaxis del TEV en pacientes médicos [7]. Los autores informan que toda prevención del TEV sintomático se contrapesa con un incremento del sangrado. A pesar de ello, esta Guía establece una “recomendación condicional” a favor de las HBPM con un “nivel bajo de evidencia”.

### Evidencia en la vida real en Estados Unidos y British Columbia

En una evaluación realizada que incluye datos de más de 20.000 pacientes médicos en Michigan, se encontró que en los hospitales con altas tasas de profilaxis (>86% de los pacientes) no se tenía una menor tasa de TEV a los 90 días en comparación con los hospitales que utilizaban profilaxis menos frecuentemente (>55% de los pacientes) [21]. Otro análisis realizado sobre 140.000 pacientes médicos concluyó que la tromboprolifaxis hospitalaria no tenía impacto alguno sobre la incidencia de TEV registrada en atención primaria.<sup>9</sup>

En la actualidad, la mayor parte de los pacientes médicos hospitalizados reciben profilaxis, aun cuando el 70-80% de ellos se consideran de bajo riesgo de TEV [1,22].

En los hospitales pertenecientes a las aseguradoras *Fraser Health* y *Vancouver Coastal Health* de British Columbia se encontró que, de todos los pacientes médicos que recibían profilaxis del TEV, al menos el 70% se consideraban de “bajo riesgo” en el momento del inicio de la profilaxis [22], estableciéndose el nivel de riesgo según el modelo predictivo del estudio IMPROVE [10]. Esto sugiere que muchos pacientes de bajo riesgo de TEV están recibiendo profilaxis, a pesar de la incertidumbre sobre sus efectos en la prevención del TEV y el incremento del riesgo de experimentar daños.

### ¿Podemos identificar mejor a la población en riesgo?

La actual y defectuosa aproximación de realizar una profilaxis rutinaria de TEV en pacientes médicos pone en riesgo de sobretratamiento a los pacientes de “bajo riesgo”. Las herramientas de evaluación del riesgo como IMPROVE cuentan con validación externa y pueden ser útiles en la práctica clínica [9,10].

“IMPROVE RAM” discrimina rápidamente a los pacientes de bajo y alto riesgo (con TEV previo, cáncer, trombofilia conocida, parálisis de extremidades inferiores o inmovilización durante más de 7 días) [9,10,23,24].

### Conclusiones

- El riesgo de TEV sintomático en pacientes médicos hospitalizados es menor al 2%.
- La profilaxis con heparinas de bajo peso molecular no reduce la mortalidad total.
- Se desconoce la eficacia de la profilaxis en EP/TVP (debido a la ausencia de datos), pero se incrementa el riesgo de hemorragia grave.
- Las herramientas para la evaluación del riesgo de TVP (como IMPROVE RAM) pueden ayudar a identificar a los pacientes de bajo riesgo de TEV.

## Referencias:

- Grant PJ, Conlon A, Chopra V, Flanders SA. *Use of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Patients*. JAMA Internal Medicine. 2018 Aug 01;178(8):1122-1124. DOI: [10.1001/jamainternmed.2018.2022](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2022)
- Canadian Venous Thromboembolism Audit. *National Snapshot 2014*. Patient Safety Institute. [Internet] [https://www.patientsafetyinstitute.ca/en/toolsResources/Presentations/Documents/Canadian%20Venous%20Thromboembolism%20\(VTE\)%20Audit%20\(2014\)/Canadian%20Venous%20Thromboembolism%20Audit%20National%20Snapshot%202014.pdf](https://www.patientsafetyinstitute.ca/en/toolsResources/Presentations/Documents/Canadian%20Venous%20Thromboembolism%20(VTE)%20Audit%20(2014)/Canadian%20Venous%20Thromboembolism%20Audit%20National%20Snapshot%202014.pdf)
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. *Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.)*. Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S. DOI: [10.1378/chest.08-0656](https://doi.org/10.1378/chest.08-0656)
- Accreditation Canada. *Required organizational practices handbook 2017 – version 2*. [Internet] <https://accreditation.ca/required-organizational-practices>
- Kotaska A. *Venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: an evidence-based analysis of Canadian and international guidelines*. Thrombosis Journal [Electronic Resource]. 2018;16:25 DOI: [10.1186/s12959-018-0180-6](https://doi.org/10.1186/s12959-018-0180-6)
- Kahn SE, Lim W, Dunn AS, et al. *Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest. 2012 Feb;141(2 suppl):e195S-e226S. DOI: [10.1378/chest.11-2296](https://doi.org/10.1378/chest.11-2296)
- Schunemann H, Cuchman M, Burnett AE, et al. *American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and non-hospitalized medical patients*. Blood Advances. 2018;2(22):3198-3225. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018022954](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954)
- Edelsberg J, Hagiwara M, Taneja C, Oster G. *Risk of venous thromboembolism among hospitalized medically ill patients*. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63(20 Suppl 6):S16-22. DOI: [10.2146/ajhp060389](https://doi.org/10.2146/ajhp060389)
- Mahan CE, Fisher MD, Mills RM, et al. *Thromboprophylaxis patterns, risk factors, and outcomes of care in the medically ill patient population*. Thromb Res. 2013;132(5):520-6. DOI: [10.1016/j.thromres.2013.08.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.013)
- Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G, et al. *Predictive and Associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE*. Chest. 2011;140(3):706-714. DOI: [10.1378/chest.10-1944](https://doi.org/10.1378/chest.10-1944)
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. *A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group*. N Engl J Med. 1999 Sep 09;341(11):793-800. DOI: [10.1056/NEJM199909093411103](https://doi.org/10.1056/NEJM199909093411103)
- Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. *Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients*. Circulation. 2004;110(7):874-9. DOI: [10.1161/01.CIR.0000138928.83266.24](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138928.83266.24)
- Alikhan R, Forster R, Cohen AT. *Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction)*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 5. Art. No.: CD003747. DOI: [10.1002/14651858.CD003747.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003747.pub4)
- Shah K, Tejani AM. Feedback, 2016 July in: Alikhan R, Forster R, Cohen AT. *Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction)*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 5. Art. No.: CD003747. DOI: [10.1002/14651858.CD003747.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003747.pub4)
- Alia T, Wilson C, Tejani AM. Feedback, 2016 July in: Alikhan R, Forster R, Cohen AT. *Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction)*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 5. Art. No.: CD003747. DOI: [10.1002/14651858.CD003747.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003747.pub4)
- Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, et al. *Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients*. N Engl J Med. 2011;365(26):2463-72. DOI: [10.1056/NEJMoa1111288](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111288)
- Mahe I, Bergmann JF, d'Azemar P, et al. *Lack of effect of low-molecular weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden in-patients; a prospective randomized double-blind study*. Eur J Clin Pharmacol 2005;61(5-6):347-351. DOI: [10.1007/s00228-005-0944-3](https://doi.org/10.1007/s00228-005-0944-3)
- Gardlund B, >Heparin Prophylaxis Study Group. *Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases*. Lancet. 1996;347(9012):1357-61. DOI: [10.5555/uri:pii:S0140673696910090](https://doi.org/10.5555/uri:pii:S0140673696910090)
- Abraha I, Cherubini A, Cozzolino F, et al. *Deviation from intention to treat analysis in randomised trials and treatment effect estimates: meta-epidemiological study*. BMJ 2015;350:h2445. DOI: [10.1136/bmj.h2445](https://doi.org/10.1136/bmj.h2445)
- Feugere, Guillaume (Pfizer), personal email communication, 03 January 2011.
- Flanders SA, Greene MT, Grant P, et al. *Hospital performance for pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis and rate of venous thromboembolism: a cohort study*. JAMA Internal Medicine. 2014;174(10):1577-84. DOI: [10.1001/jamainternmed.2014.3384](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3384)
- Tung EC, Yu SY, Shah K, et al. *Reassessment of venous thromboembolism and bleeding risk in medical patients receiving VTE prophylaxis*. J Eval Clin Prac. 2019 Jul 07. DOI: [10.1111/jep.13213](https://doi.org/10.1111/jep.13213)
- Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, et al. *External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system*. J Am Heart Assoc. 2014 Nov 17;3(6):e001152. DOI: [10.1161/JAHA.114.001152](https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001152)
- International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE). *In-hospital risk assessment models*. [Internet] [https://www.outcomes-umassmed.org/improve/risk\\_score/index.html](https://www.outcomes-umassmed.org/improve/risk_score/index.html)

## Fármacos en 2018: una revisión breve

Revue Prescrire 2019; 39 (424): 142-144

Traducido por Salud y Fármacos

## Resumen

- En 2018, 13 de los 99 nuevos fármacos, dosis, formas farmacéuticas o indicaciones analizadas en nuestra edición francesa constituyeron un avance terapéutico notable.
- La Agencia Europea del Medicamento (EMA) pone el listón demasiado bajo, especialmente para la evaluación de fármacos oncológicos. La lista de fármacos tóxicos insuficientemente

evaluados para el tratamiento de la esclerosis múltiple sigue creciendo. La clasificación de fármaco “huérfano” resulta particularmente lucrativa para las compañías farmacéuticas, aunque solo una minoría de los nuevos fármacos o indicaciones con esta denominación que analizamos en 2018 constituyeron un avance notable para los pacientes.

Cada mes, Prescrire publica revisiones sistemáticas, comparativas e independientes de los últimos avances en el mercado farmacéutico: sustancias activas nuevas, indicaciones nuevas, formas farmacéuticas nuevas. También realizamos un seguimiento estrecho de los efectos adversos de los fármacos, las retiradas del mercado (instigadas por las compañías farmacéuticas o por las autoridades reguladoras), la falta de existencias, y el marco normativo para productos sanitarios, particularmente a nivel de la UE. Nuestro objetivo es ayudar a los suscriptores a distinguir entre avances reales y productos o usos nuevos que no son mejores que los tratamientos ya existentes o que nunca deberían haberse autorizado, debido a la incertidumbre sobre sus riesgos o beneficios o porque son claramente peligrosos.

En 2018, revisamos y evaluamos 99 nuevos productos o indicaciones en nuestra edición en francés (ver Cuadro). Como en años anteriores, muchos no supusieron un avance para la atención al paciente, y 50 fueron calificados como “Nada nuevo”. De los 35 que supusieron algún avance, en 22 casos el avance fue mínimo (calificado como “Posiblemente útil”) y solo en 13 casos el avance se consideró como notable (calificado como “Un avance real” u “Ofrece una ventaja”), incluyendo la naloxona nasal para el tratamiento de emergencia de la sobredosis por opioides, y un fármaco nuevo, sebelipasa alfa para una enfermedad rara como la deficiencia de lipasa ácida lisosómica. En 5 casos, la evaluación fue insuficiente para determinar el balance riesgo-beneficio del fármaco en sus indicaciones autorizadas (calificado como “Juicio reservado”). Menos tratamientos nuevos que en años anteriores parecieron más peligrosos que útiles (calificados como “No aceptable”).

**Calificaciones de Prescrire de nuevos productos e indicaciones en los últimos 10 años (a)**

Puntuación De Prescrire	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Bravo	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Un Avance Real	0	1	0	1	0	2	3	1	1	2 (b)
Ofrece Una Ventaja	3	3	3	3	6	5	5	5	9	11 (c)
Posiblemente Útil	14	22	13	14	12	15	15	9	18	22
Nada Nuevo	62	49	53	42	48	35	43	56	45	50
No Aceptable	19	19	16	15	15	19	15	16	15	9 (d)
Juicio Reservado	6	3	7	7	9	10	6	5	4	5 (e)
Total	104	97	92	82	90	87	87	92	92	99

(a) Este cuadro incluye nuevos productos (excepto copias) y nuevas indicaciones, así como nuestras revisiones actualizadas. Los resultados entre 1981 a 2008 están disponibles (sólo en francés) en *Rev Prescrire* n.º 213 y en *Rev Prescrire* n.º 304.

Para b, c, d, e:

(b) - sebelipasa alfa para la deficiencia de lipasa ácida lisosómica (*Prescrire Int* n.º 200) y naloxona nasal para el tratamiento de emergencia de la sobredosis por opioides (*Prescrire Int* n.º 199).

(c)– trióxido de arsénico para la leucemia promielocítica aguda (*Prescrire Int* n.º 193);  
 – lidocaína + prilocaína para la eyaculación precoz (*Prescrire Int* n.º 197);  
 – canakinumab para síndromes de fiebre periódica (*Prescrire Int* n.º 198);  
 – lopinavir + ritonavir en solución oral para niños infectados por VIH desde 14 días de edad (*Prescrire Int* n.º 198);  
 – everolimus para la epilepsia asociada con complejo de esclerosis tuberosa (*Prescrire Int* n.º 199);  
 – captopril en solución oral (*Rev Prescrire* n.º 418);  
 – etilefrina para el priapismo (*Rev Prescrire* n.º 420);  
 – sofosbuvir en monoterapia o combinado con ledipasvir para adolescentes con hepatitis C crónica (*Rev Prescrire* n.º 421);  
 – glecaprevir + pibrentasvir para la hepatitis C crónica (*Prescrire Int* n.º 202);  
 – midostaurina para ciertos tipos de leucemia mieloide aguda (*Prescrire Int* n.º 201);  
 – sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir para la hepatitis C crónica (*Prescrire Int* n.º 203).

(d)– dabrafenib + trametinib para ciertos tipos de cáncer de pulmón (*Prescrire Int* n.º 193);  
 – pembrolizumab para el linfoma de Hodgkin sin otras opciones terapéuticas (*Prescrire Int* n.º 195);  
 – ácido obeticólico para la colangitis biliar primaria (*Prescrire Int* n.º 197);  
 – daclizumab para la esclerosis múltiple (*Prescrire Int* n.º 195);  
 – bezlotoxumab para la recurrencia de la infección por *Clostridium difficile* (*Prescrire Int* n.º 197);  
 – cladribina oral para la esclerosis múltiple (*Prescrire Int* n.º 196);  
 – olmesartán para la hipertensión en niños (*Prescrire Int* n.º 199);  
 – penicilamina como antídoto para la intoxicación por plomo (*Rev Prescrire* n.º 418);  
 – ribociclib para el cáncer de mama metastásico o localmente avanzado (*Prescrire Int* n.º 202).

(e)– lenalidomida como terapia de mantenimiento para el mieloma múltiple (*Prescrire Int* n.º 196);  
 – eltrombopag para la trombocitopenia inmune crónica desde 1 año de edad (*Rev Prescrire* n.º 416);  
 – nusinersen para la atrofia muscular espinal (*Prescrire Int* n.º 199);  
 – avelumab para el carcinoma de células de Merkel metastásico (*Rev Prescrire* n.º 418);  
 – dinutuximab beta para el neuroblastoma (*Prescrire Int* n.º 201).

Este artículo llama la atención sobre algunas observaciones destacadas de 2018.

**Fármacos para la esclerosis múltiple: con frecuencia altamente tóxicos y pobremente evaluados.** En un Editorial de la revista (*Prescrire Int* n.º 203) revisamos un estudio de un equipo italiano que evaluó los 10 fármacos autorizados para la esclerosis múltiple en los últimos 15 años. En el momento de su introducción en el mercado, la mayoría de estos fármacos sólo se habían comparado con placebo, durante un periodo corto de tiempo, y se desconocían sus efectos sobre la progresión a largo plazo de la enfermedad. Rara vez los ensayos realizados tras su autorización (estudios post-marketing) respondían a alguna de las muchas preguntas que quedaban sin respuesta.

Este hallazgo concuerda con las evaluaciones *Prescrire* de fármacos empleados para la esclerosis múltiple. Normalmente presentan propiedades inmunosupresoras, poco efecto sobre la progresión de la discapacidad, y muchos efectos adversos graves. Tres de ellos (alemtuzumab, natalizumab, y teriflunomida) aparecen en la lista *Prescrire* de fármacos a evitar debido a que sus riesgos son desproporcionados.

En 2018, *Prescrire* analizó los datos de evaluación de tres fármacos autorizados para la esclerosis múltiple: daclizumab, cladribina oral, y ocrelizumab. Tras analizar la evaluación inicial de daclizumab y los riesgos graves y en ocasiones fatales ya evidentes en esta fase inicial, concluimos que es más peligroso que útil (*Prescrire Int* n.º 195). Se trata de un ejemplo típico de un fármaco que nunca debió autorizarse y de hecho fue retirado posteriormente en todo el mundo, pero después de mucha procrastinación por parte de las agencias reguladoras de fármacos y de que fallecieran varios pacientes.

*Prescrire* también consideró a la cladribina oral como más peligroso que útil (*Prescrire Int* n.º 196). En septiembre de 2018, el comité farmacoeconómico francés (Commission de la Transparence) llegó a una conclusión similar, calificando el valor terapéutico de cladribina como “insuficiente”, lo que, al menos en Francia, debería reducir el número de pacientes expuestos mientras permanezca como no apto para su reembolso por el sistema nacional de salud y suspendido para su uso en hospitales y otras instituciones

En el caso de ocrelizumab, *Prescrire* concluyó que su balance riesgo-beneficio no era mejor que interferón beta a corto plazo, e incierto a largo plazo, en particular debido a sus dudas sobre un posible riesgo de cáncer (*Prescrire Int* n.º 203).

**Fármacos “huérfanos”: lucrativos para los accionistas.** Como en años anteriores, los fármacos “huérfanos” representan una proporción particularmente alta de los fármacos e indicaciones aprobados en 2018: 22 de 99.

El estado de fármaco “huérfano” existe en la Unión Europea desde el año 2000, en teoría para alentar la investigación y desarrollo de fármacos para mejorar la salud de pacientes con enfermedades raras. En la práctica, rara vez constituyen un avance real para estos pacientes.

Según el análisis de *Prescrire*, 11 de los 22 nuevos fármacos o indicaciones que revisamos en 2018 y que estaban clasificados como huérfanos supusieron un avance, pero en la mayoría de los casos solo representaron un avance mínimo. Solo tres constituyeron un avance notable: sebelipasa alfa en la deficiencia de lipasa ácida lisosómica se calificó como “Un avance real” (*Prescrire Int* n.º 200), y everolimus en la epilepsia asociada con complejo de esclerosis tuberosa (*Prescrire Int* n.º 199) y la midostaurina en ciertos tipos de leucemia mieloide aguda (*Prescrire Int* n.º 201) se calificaron como “Ofrece una ventaja”. Un fármaco “huérfano” nuevo se consideró más peligroso que útil y se añadió a la lista *Prescrire* de fármacos a evitar: el ácido obeticólico en la colangitis biliar primaria (*Prescrire Int* n.º 197).

Se han obtenido datos insuficientes para determinar el balance riesgo-beneficio de cuatro fármacos huérfanos nuevos. Este grupo incluyó nusinersen para la atrofia muscular espinal (*Prescrire Int* n.º 199) para el que, a pesar de la evaluación insuficiente y la incertidumbre sobre sus efectos a largo plazo, las autoridades farmacoeconómicas francesas aceptaron un precio exorbitante, con un coste para el sistema nacional de salud de aproximadamente medio millón de euros por paciente durante el primer año de tratamiento, a través de un programa de uso compasivo (*Prescrire Int* n.º 199).

Las compañías farmacéuticas que desarrollan un fármaco huérfano disfrutan de beneficios normativos y económicos, incluyendo un proceso acelerado para conseguir el permiso de comercialización, exclusividad de mercado durante los primeros 10 años, y la posibilidad de realizar ensayos clínicos más pequeños y por tanto generalmente menos costosos. Algunos fármacos huérfanos se autorizan posteriormente para varias indicaciones, extendiendo su uso y expandiendo su cuota de mercado (*Prescrire Int* n.º 171). Por ejemplo, en 2018, la lenalidomida se autorizó para una tercera indicación como fármaco huérfano para pacientes con mieloma múltiple (*Prescrire Int* n.º 196), tras autorizarse con anterioridad como fármaco huérfano para ciertos tipos de síndrome mielodisplásico y de linfoma. En 2015, la lenalidomida fue el noveno fármaco más vendido del mundo, con ventas globales por 5.800 millones de dólares (*Prescrire Int* n.º 196).

**Fármacos oncológicos: la evaluación inadecuada se convierte en norma.** Como en años anteriores, muchos (30/99) de los nuevos productos o indicaciones que analizamos en 2018 fueron del campo de la oncología, pero únicamente calificamos a 11 de ellos como un avance, y la mayoría de ellos solo supusieron un avance mínimo. Sólo dos fármacos supusieron un avance notable: trióxido de arsénico para la leucemia promielocítica aguda (*Prescrire Int* n.º 193) y la midostaurina en ciertos tipos de leucemia mieloide aguda (*Prescrire Int* n.º 201 y 202).

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) está bajando claramente el listón para la evaluación de fármacos, y muchos fármacos oncológicos se introducen en el mercado independientemente de si constituyen un avance terapéutico. Se ha convertido en norma conceder permiso de comercialización a partir de un único ensayo clínico, siguiendo criterios de valoración de laboratorio o radiológicos cuya correlación con una mayor supervivencia o una mejor calidad de vida no se ha

demostrado. A menudo la comparación se realiza de forma inapropiada y sin ciego.

Ejemplos típicos incluyen elotuzumab (*Prescrire Int* n.º 193) e ixazomib (*Prescrire Int* n.º 194) en el mieloma múltiple, ofatumumab (*Rev Prescrire* n.º 411) en la leucemia linfocítica crónica, y alectinib (*Rev Prescrire* n.º 415) y ceritinib (*Rev Prescrire* n.º 416) en ciertos tipos de cáncer de pulmón.

En algunos casos, la EMA puede autorizar fármacos a partir de datos no comparativos, como hizo con venetoclax para la leucemia linfocítica crónica (*Prescrire Int* n.º 198).

Y aunque suponen un beneficio pequeño para los pacientes, las compañías farmacéuticas venden estos nuevos fármacos oncológicos a precios cada vez más exorbitantes (*Prescrire Int* n.º 193).

**En resumen.** En 2018, 13 de los 99 nuevos fármacos, dosis, formas farmacéuticas o indicaciones que revisamos y evaluamos en nuestra edición francesa representaron un avance notable para los pacientes, una ligera mejora con respecto a años anteriores.

Sin embargo, el abordaje permisivo por parte de la EMA al autorizar la comercialización de fármacos sigue en evidencia, en particular en el campo de la oncología y en su incapacidad para tratar el uso especulativo de incentivos ofrecidos para alentar la investigación de tratamientos para enfermedades raras. El coste exorbitante de algunos fármacos pone en peligro los sistemas de protección social y el acceso a los servicios de salud. Los accionistas de las compañías farmacéuticas cosechan los beneficios, pero a costa de los pacientes.

Revisión producida en forma colectiva por el Equipo Editorial: sin conflictos de intereses

### Revisión anual de *Prescrire* de los fármacos y las opciones terapéuticas contra el cáncer

*Revue Prescrire* 2019; 39 (423): 26-33

Traducido por Salud y Fármacos

#### Mejora terapéutica del paciente

• **Quimioterapia y pérdida de cabello: prevención mediante un gorro refrigerante.** Para pacientes con cáncer de mama, llevar un gorro refrigerante durante las infusiones de quimioterapia reduce la pérdida de cabello. Sus efectos adversos a corto plazo parecen moderados. Hay que evaluar un posible incremento del riesgo de metástasis en el cuero cabelludo (*Rev Prescrire* n.º 413).

• **Carcinoma de células basales.** Normalmente el carcinoma de células basales sólo se extiende localmente. Si se trata precozmente, el pronóstico es bueno. La prevención se basa principalmente en limitar la exposición solar, en concreto evitar las quemaduras desde la niñez, así como limitar la exposición a la radiación artificial. El tratamiento de primera elección es la ablación quirúrgica. Otras opciones son la crioterapia, imiquinod tópico, terapia fotodinámica, y radioterapia (*Rev Prescrire* n.º 420).

• **Ayuno y restricciones dietéticas: sin eficacia probada contra la progresión del cáncer.** No se ha probado la eficacia del ayuno y las restricciones dietéticas en pacientes oncológicos, y pueden causar malnutrición (*Rev Prescrire* n.º 420).

#### Fármacos a incluir en tu formulario

• **Trióxido de arsénico y leucemia promielocítica aguda: tratamiento de primera elección para algunos pacientes.** En pacientes con leucemia promielocítica aguda sin tratamiento previo con riesgo bajo o intermedio de recaída, la combinación de trióxido de arsénico y tretinoína es un tratamiento de primera elección. A compararlo con tretinoína más una antraciclina, parece más efectivo en la reducción de la mortalidad y la prevención de recaídas. El trióxido de arsénico más tretinoína se asocian con un aumento del riesgo del síndrome de activación leucocitaria, efectos adversos hepáticos y neurológicos, y prolongación del segmento QT, pero también con un menor riesgo de neutropenia y de efectos adversos gastrointestinales (*Prescrire Int* n.º 193).

• **Blinatumomab y leucemia linfoblástica aguda: puede ofrecer una mayor posibilidad de recibir un trasplante, pero presenta efectos adversos graves.** Para adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia negativo y en situación refractaria o en recaída, blinatumomab (un anticuerpo monoclonal anti-CD19 y anti-CD3) parece prolongar la supervivencia unos meses más que otros regímenes terapéuticos. Puede incrementar las posibilidades de recibir un trasplante alogénico. Blinatumomab provoca muchos efectos adversos graves o fatales, en particular trastornos neurológicos, reacciones a la infusión, infecciones y pancreatitis (*Prescrire Int* n.º 193).

• **Clormetina tópica y micosis fungoide.** El fármaco citotóxico clormetina es una de las varias opciones terapéuticas para pacientes con micosis fungoide. La introducción en el mercado de clormetina en gel obvia la necesidad de elaborar una fórmula magistral. La clormetrina en gel con frecuencia provoca efectos adversos cutáneos (*Rev Prescrire* n.º 412).

• **Nivolumab en el cáncer de cabeza y cuello: una opción tras el fracaso de la quimioterapia basada en platino.** En el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello que ha progresado a pesar de la quimioterapia basada en el platino, el nivolumab, un anticuerpo monoclonal inmunoestimulador anti-PD1, parece prolongar la mediana de supervivencia en unos 2 meses, en comparación con otros agentes antineoplásicos. Sus efectos adversos difieren en algunos aspectos de otros antineoplásicos al causar más trastornos tiroideos, pulmonares y cutáneos, pero menos casos de mucositis y trastornos gastrointestinales y hematológicos (*Prescrire Int* n.º 195).

• **Triptorelina como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama: posible mejora modesta de la supervivencia, pero con frecuencia efectos adversos molestos.** En pacientes premenopáusicas, tras el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama con receptor hormonal positivo en “estadio inicial”, la adición de inyecciones de triptorelina, un agonista de la gonaderelina, cada cuatro semanas al tratamiento con tamoxifeno parece reducir la mortalidad a los 8 años entre un 8,5% y 6,5%.

Triptorelina puede provocar sofocos, disfunción sexual, acné, depresión, hipertensión y osteoporosis (*Rev Prescrire* n.º 417).

• **Inotuzumab ozogamicina en la leucemia linfoblástica aguda: una opción para algunos pacientes.** En adultos con leucemia linfoblástica aguda en situación refractaria o en recaída, inotuzumab ozogamicina (un fármaco citotóxico conjugado a un anticuerpo monoclonal anti-CD22) parece ser una opción de último recurso para obtener una respuesta hematológica suficiente para que los pacientes puedan recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas, el único tratamiento que podría ser curativo en este estadio de la enfermedad. Sin embargo, los receptores de trasplantes tratados previamente con inotuzumab ozogamicina presentan un riesgo mayor de desarrollar enfermedad veno-oclusiva hepática potencialmente mortal (*Prescrire Int* n.º 198).

• **Pembrolizumab en el tratamiento de segunda línea del carcinoma urotelial: una alternativa a los fármacos citotóxicos.** En el carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, tras el fracaso de la quimioterapia basada en platino, pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-PD1, parece prolongar la supervivencia: 10 meses frente a 7 meses en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica. Los efectos adversos son menos comunes con pembrolizumab, y la mayoría son de tipo inmunológico (*Rev Prescrire* n.º 419).

• **Regorafenib en el carcinoma hepatocelular: mejora modesta de la supervivencia en pacientes altamente seleccionados.** En pacientes con carcinoma hepatocelular, tras el fracaso del tratamiento con sorafenib, regorafenib (otro inhibidor multiquinasa) parece prolongar la supervivencia en unos 3 meses, en comparación con el placebo. Esta mejora se obtuvo en pacientes en buen estado con afectación hepática mínima, incluso con presencia de cirrosis. Regorafenib presenta muchos efectos adversos, algunos potencialmente mortales, a menudo debido a su efecto inhibidor sobre la angiogénesis (*Rev Prescrire* n.º 422).

• **Letermovir en la prevención de la reactivación del citomegalovirus: perfil diferente de efectos adversos en comparación con otros antivirales contra el CMV.** En pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas y son seropositivos al citomegalovirus (CMV), el tratamiento inicial con el antivírico letermovir justo tras el trasplante es principalmente para reducir la necesidad de otros antivirales contra el CMV, pero no se ha demostrado que aporte beneficios en comparación con el uso de otro antiviral cuando hay replicación viral. El perfil de efectos adversos de letermovir difiere de otros antivirales, por lo que resulta de utilidad en algunos casos: no parece ser mielotóxico o nefrotóxico, pero presenta efectos adversos cardíacos e interactúa con muchos fármacos (*Rev Prescrire* n.º 422).

• **Abiraterona en el tratamiento de primera línea del cáncer de próstata metastásico: una alternativa a docetaxel.** En el cáncer de próstata metastásico y con mal pronóstico, la adición de abiraterona (un inhibidor de la síntesis androgénica) a la supresión de andrógenos testiculares de primera línea parece reducir la mortalidad de forma similar a docetaxel. La elección entre ambos fármacos se basa en las diferencias en su administración y al perfil de efectos adversos (*Rev Prescrire* n.º 422).

• **Nilotinib en la leucemia mieloide crónica: una opción tras el fracaso con imatinib, también en niños.** En niños con leucemia mieloide crónica, tras el fracaso con imatinib, nilotinib (un inhibidor tirosina quinasa) presenta un efecto favorable sobre los marcadores de laboratorio, pero desconocemos sus efectos sobre la supervivencia. El riesgo de hepatotoxicidad con nilotinib requiere un seguimiento estrecho (*Rev Prescrire* n.º 422).

#### Fármacos a evitar

• **Dabrafenib y trametinib combinados en el cáncer de pulmón: sin impacto probado sobre la supervivencia, y frecuentes efectos adversos graves.** En el cáncer de pulmón no microcítico con mutación positiva BRAF V600 metastásico o inoperable, no se ha demostrado que la combinación de dabrafenib, un inhibidor de la proteína quinasa BRAF, con trametinib, un inhibidor de las proteínas quinasa del sistema MEK, prolongue la supervivencia. Esta combinación provoca con frecuencia efectos adversos graves, incluyendo eventos hemorrágicos, cáncer de piel, insuficiencia cardíaca, trombosis venosa profunda, enfermedad pulmonar, perforaciones gastrointestinales, rhabdmiolisis, y trastornos pancreáticos (*Prescrire Int* n.º 193).

• **Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y ribociclib: demasiados riesgos para un fármaco sin efecto probado sobre la supervivencia.** En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con receptor hormonal positivo sin sobreexpresión HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), no se ha demostrado que la adición de ribociclib (un inhibidor de quinasa dependientes de ciclinas 4 y 6) a la terapia endocrina prolongue la supervivencia. Sus efectos adversos, incluyendo trastornos hematológicos, gastrointestinales y cutáneos, son frecuentes y en ocasiones graves, y reducen la calidad de vida del paciente (*Rev Prescrire* n.º 421 y *Prescrire Int* n.º 202).

#### Fármacos nuevos que pueden ignorarse

• **Mieloma múltiple en situación refractaria o en recaída: la terapia combinada con elotuzumab no es un avance probado.** En el mieloma múltiple en situación refractaria o en recaída, no se ha demostrado que la adición de elotuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-SLAMF7, a la combinación de lenalidomida y dexametasona prolongue la supervivencia. Elotuzumab presenta efectos adversos potencialmente graves, incluyendo inmunosupresión (*Prescrire Int* n.º 193).

• **Leucemia linfocítica crónica en situación de recaída: no se ha probado que ofatumumab alargue la supervivencia.** En la leucemia linfocítica crónica en situación de recaída, no se ha demostrado que la adición de ofatumumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, a la combinación de fludarabina y ciclofosfamida prolongue la supervivencia. Sus efectos adversos incluyen reacciones de infusión, neutropenia, e infecciones (*Rev Prescrire* n.º 411).

• **Mieloma múltiple tras fracaso terapéutico: ixazomib no constituye un avance probado.** En pacientes con mieloma múltiple que ya han recibido al menos un tratamiento de primera línea, no se ha demostrado que la adición de ixazomib (un inhibidor del proteasoma) a la lenalidomida y dexametasona prolongue la supervivencia. Los efectos adversos de ixazomib

son principalmente trastornos gastrointestinales, erupción cutánea, neuropatía, trombocitopenia, y numerosas interacciones farmacológicas (*Prescrire Int* n.º 194).

• **Prevención de vómitos inducidos por la quimioterapia: ni netupitant + palonosetrón, ni rolapitant son avances probados.** Para prevenir las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, no se ha demostrado que la combinación de netupitant (un antagonista del receptor neuroquinina-1) más palonosetrón (un antagonista 5-HT<sub>3</sub> de la serotonina), ni con rolapitant (otro antagonista del receptor neuroquinina-1) ofrezcan una ventaja sobre la terapia combinada: aprepitant y un antagonista 5-HT<sub>3</sub>. Netupitant y rolapitant tienen semividas largas, lo cual complica el manejo de sus efectos adversos e interacciones farmacológicas (*Rev Prescrire* n.º 413 y n.º 421).

• **Cáncer de pulmón ALK-positivo y alectinib:** sin mejora probada de la supervivencia. En el cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico con mutación ALK positiva, no se ha demostrado que alectinib (un inhibidor de la tirosina quinasa ALK) prolongue la supervivencia en comparación con otros antineoplásicos. Los efectos adversos de alectinib son tan molestos como con otros inhibidores ALK, y además provocan trastornos renales y reacciones de fotosensibilidad (*Rev Prescrire* n.º 415).

• **Leucemia linfocítica crónica y venetoclax: otro permiso de comercialización prematuro.** En la leucemia linfocítica crónica en situación refractaria o en recaída, tras el fracaso con ibrutinib o idelalisib, no se ha demostrado la eficacia de venetoclax (un fármaco citotóxico que inhibe la proteína BCL-2). Sus efectos adversos principales son trastornos hematológicos, infecciones, trastornos gastrointestinales, y el síndrome de lisis tumoral. Casi no hay documentación sobre el riesgo de cánceres “secundarios” (*Prescrire Int* n.º 198).

#### Nuevos datos sobre riesgos de tratamientos

• **Nivolumab, pembrolizumab: cardiomiopatía.** Los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 nivolumab y pembrolizumab pueden provocar cardiomiopatía con insuficiencia cardíaca, a menudo con el primer ciclo de tratamiento y normalmente en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardíaca (*Prescrire Int* n.º 195).

• **Factores estimulantes de colonias de granulocitos: aortitis.** Se han atribuido casos de aortitis, a veces con aneurisma o disección aórtica, a los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) filgrastim, lenograstim y pegfilgrastim (*Rev Prescrire* n.º 417).

• **Denosumab: disfunción inmune.** El anticuerpo monoclonal anti-RANKL denosumab, empleado en el tratamiento de ciertos tipos de metástasis óseas, puede causar disfunción inmune potencialmente grave, en concreto infecciones, cánceres, reacciones de hipersensibilidad, y trastornos autoinmunes (*Prescrire Int* n.º 198).

• **Ifosfamida: encefalopatía.** Ifosfamida, un agente alquilante citotóxico empleado en el tratamiento de una variedad de cánceres, puede causar encefalopatía, especialmente en pacientes con hipoalbuminemia, insuficiencia renal o pobre estado de salud (*Rev Prescrire* n.º 420).

#### Otra información para compartir con los pacientes

• **Más casos de cáncer de tiroides: principalmente por sobrediagnóstico.** El aumento de la incidencia del cáncer de tiroides desde la década de los años 80 parece deberse en gran medida a un sobrediagnóstico. Los cánceres detectados normalmente son pequeños cánceres papilares, descubiertos mediante ecografía, con un pronóstico favorable. En esta indicación, con frecuencia puede ofrecerse un seguimiento activo en lugar de cirugía. La prevalencia de sobrediagnóstico de cáncer de tiroides debe tenerse en cuenta al considerarse el balance riesgo-beneficio de las investigaciones tiroideas (*Prescrire Int* n.º 196).

#### Se requieren más evaluaciones

• **Lenalidomida y mieloma múltiple: valor incierto como terapia de mantenimiento tras un trasplante autólogo.** En pacientes con mieloma múltiple que han recibido un trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas, el efecto de lenalidomida como terapia de mantenimiento sobre la supervivencia (un inmunosupresor) es incierta. Provoca muchos efectos adversos, a menudo graves y a veces fatales, incluyendo cánceres (*Prescrire Int* n.º 196).

• **Dexrazoxano: balance riesgo-beneficio incierto en niños tratados con antraciclinas.** En niños expuestos a dosis altas de antraciclinas, la eficacia de dexrazoxano (un quelante del hierro con propiedades citotóxicas) en la prevención de la insuficiencia cardíaca apenas está evaluada. Parece incrementar el riesgo de cáncer en esta indicación (*Prescrire Int* n.º 197).

• **Avelumab en el carcinoma de células de Merkel metastásico: valor incierto.** En el carcinoma de células de Merkel metastásico (un cáncer de piel), el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 avelumab parece reducir el tumor, pero se desconoce el impacto de este efecto sobre la supervivencia o la calidad de vida del paciente. Puede provocar efectos adversos graves, a menudo relacionados con sus efectos inmunoestimuladores (*Rev Prescrire* n.º 418).

• **Dinutuximab beta y neuroblastoma: evaluación insuficiente.** En el neuroblastoma con riesgo alto de recaída, el efecto sobre la supervivencia de la adición de dinutuximab beta (un anticuerpo monoclonal anti-GD2), interleuquina-2 y GM-CSF a la terapia de mantenimiento con isotretinoína resulta incierto. En pacientes con neuroblastoma en situación refractaria o en recaída, se desconoce la eficacia de dinutuximab beta ya que no se han realizado ensayos comparativos. Los efectos adversos de la combinación dinutuximab beta, interleuquina-2 y GM-CSF son frecuentes y a menudo graves, incluyendo dolor intenso, trastornos neurológicos, reacciones alérgicas, y síndrome de fuga capilar (*Rev Prescrire* n.º 420).

## Prevención de la osteonecrosis de mandíbula relacionada con la medicación

(Preventing medication-related osteonecrosis of the jaw)

Lara Zebic, Vinod Patel

BMJ 2019; 365: 11733 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.11733>

<https://www.bmj.com/content/365/bmj.11733>

[Traducido por Salud y Fármacos](#)

### Lo que necesita saber

- La osteonecrosis de mandíbula es un efecto adverso raro pero grave asociado con las terapias antirresortivas y antiangiogénicas utilizadas en el cáncer y la osteoporosis
- Los pacientes con cáncer que reciben infusión intravenosa de estas terapias o que usan una combinación de terapias tienen un mayor riesgo
- Menos de 1 de cada 1000 individuos que toman bisfosfonatos orales para la osteoporosis desarrollarán osteonecrosis de la mandíbula

- Informe a los pacientes sobre los riesgos antes de comenzar el tratamiento y ofrezca una derivación a servicios dentales para la detección y el tratamiento de recuperación
- Solicite a los pacientes que reciben tratamiento que informen sobre cualquier dolor en la mandíbula o de la exposición del hueso y remitan de inmediato los casos sospechosos a los servicios maxilofaciales dentales u orales.

Puede leer el artículo completo en inglés el enlace que aparece en el encabezado

### Veinticinco perlas de los últimos 25 años (parte 1)

*Therapeutics Letter*, Julio 2019

<https://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2019/08/121.pdf>

Traducido por Juan Erviti

Therapeutics Initiative este año celebra su 25 aniversario, en parte resaltando las conclusiones de los 120 números de *Therapeutics Letter* publicados hasta la fecha. En este primer número de una serie de dos, presentamos 13 “perlas clínicas” que se pueden encontrar en nuestros números publicados entre 1994 y 2005.

**1. Las tiazidas son claramente los fármacos de primera elección para el tratamiento de la hipertensión no complicada.** Fármacos de elección en el tratamiento de la hipertensión (junio 1995, número 7). Esta conclusión se basa en los resultados en una serie de variables, que hace 24 años definimos como efectividad (variables de morbilidad y mortalidad), eficacia en la disminución de la presión sanguínea, tolerabilidad (efectos adversos), conveniencia y coste. Es fascinante comprobar que nuestras conclusiones no han cambiado desde 1995. En el número Utilizando la mejor evidencia en el manejo de la hipertensión (mayo-junio 2017, número 106), concluimos que “los diuréticos tiazídicos a dosis bajas son la mejor opción farmacológica para el inicio de la terapia”.

**2. En muchas situaciones clínicas, inicie la terapia con una dosis de ¼ a ½ de la dosis recomendada por el laboratorio.** Titulación de dosis: minimizar para maximizar (octubre 1995, número 10). Las dosis de inicio normalmente son muy elevadas. Por lo tanto, a menudo es prudente titular las dosis, con lo cual puede reducirse la probabilidad de efectos adversos, además del coste.

**3. Mientras no finalicen los ensayos aleatorizados sobre terapia hormonal sustitutiva, las decisiones sobre el tratamiento a largo plazo se tienen que tomar desde la incertidumbre, contraponiendo los beneficios potenciales y el riesgo individual de las pacientes.** Terapia hormonal en la menopausia (mayo-julio 1996, número 14). Los subsecuentes ensayos clínicos de 2002 (WHI/HERS2) fueron incluidos en nuestro siguiente número sobre este tema: Actualización en

terapia hormonal menopáusica combinada (octubre-diciembre 2002, número 46). Concluimos que la terapia hormonal combinada a largo plazo produce más daños que beneficios en las mujeres menopáusicas, tanto en las sanas como en las que tienen enfermedad arterial coronaria.

**4. Un menor número de médicos y pacientes elegirán un tratamiento cuando los datos se presentan como reducción del riesgo absoluto (RRA) o como el número necesario de pacientes a tratar (NNT) que si se presentan como riesgo relativo (RR) o como reducción del riesgo relativo (RRR).** Terapia farmacológica basada en la evidencia ¿Qué significan los números? (agosto-octubre 1996, número 15). En este número explicamos cómo, en la mayoría de las ocasiones, para tomar de decisiones informadas los pacientes y los médicos deberían utilizar los datos de los ECAs. También discutimos los procesos que utilizamos para recopilar la evidencia que se presenta en los números de *Therapeutics Letter*.

**5. A los pacientes con síntomas “leves” de hiperplasia benigna prostática (HBP) se les debería tranquilizar y comunicar que no necesitan ningún tratamiento.** Manejo de la hiperplasia benigna de próstata (mayo-junio 1997, número 19). Este número concluía que una espera vigilante es la estrategia inicial más adecuada, mejor que la terapia farmacológica. También se dice que, antes de usar cualquier fármaco, es importante consensuar con el paciente un claro objetivo global del tratamiento. El siguiente número sobre este tema, Hipertrofia benigna de próstata: actualización de la terapia farmacológica (enero-marzo 2006, número 58) facilitó una información más detallada sobre la magnitud de los beneficios y daños de los alfabloqueantes y los inhibidores de la 5-alfa reductasa.

**6. El ejercicio y la pérdida de peso son eficaces en la prevención y tratamiento de la diabetes tipo 2.** Manejo de la diabetes tipo 2 (enero-marzo 1998, número 23). Nada ha cambiado la fuerte recomendación en favor del ejercicio y la pérdida de peso realizada allá por 1998. Aunque hemos

publicado otros números sobre diabetes tipo 2 y se van a publicar más en un futuro próximo, la evidencia sobre el manejo óptimo de la terapia farmacológica sigue siendo poco clara.

**7. La probabilidad de obtener beneficio en prevención primaria es menor que en prevención secundaria.** Terapia de disminución de lípidos (abril-mayo 1998, número 24). En este número, el primero de muchos sobre estatinas, demostramos por qué es importante distinguir entre ensayos clínicos en pacientes que tienen enfermedad arterial coronaria establecida (prevención secundaria), en los que la terapia muestra algún beneficio, de los ensayos que incluyen pacientes en los que no hay evidencia de tal gravedad (prevención primaria), donde el tratamiento tiene efectos mínimos en la mayor parte de las poblaciones.

**8. Dado que casi todos los datos clínicos sobre celecoxib siguen sin publicarse y, por tanto, no es posible evaluarlo de forma crítica, es imposible para Therapeutics Initiative facilitarle a usted y a otros profesionales de la salud información adecuada y no sesgada.** Celecoxib (Celebrex): ¿es un gran avance? (agosto-septiembre 1999, número 31). Cuando el celecoxib fue lanzado al mercado como el primer inhibidor selectivo COX-2, mostramos nuestra preocupación por el hecho de que los ensayos clínicos que justifican la decisión de las agencias reguladoras de aprobar el fármaco no se habían publicado y no estaban disponibles para hacer una evaluación independiente.

**9. Los AINEs inhibidores selectivos COX-2 presentan la misma incidencia de eventos adversos graves que los AINEs no selectivos.** Inhibidores selectivos COX-2: ¿son AINEs más seguros? (enero-febrero 2001, número 39). En este número reiteramos la importancia de utilizar una jerarquía de variables para evaluar el beneficio neto en salud de una intervención. “La mejor medida de seguridad global, los eventos adversos graves, es una variable imprescindible en todos los ensayos clínicos. Esta variable incluye la muerte, episodios amenazantes para la vida, eventos que provocan o prolongan la hospitalización, y el cáncer”.

**10. El esomeprazol a dosis equivalentes no ofrece ninguna ventaja terapéutica respecto a los IBPs (incluyendo el omeprazol).** ¿Aportan algún valor los fármacos estereoisómeros? (junio-septiembre 2002, número 45). Nuestra

conclusión fue que el planteamiento de que un enantiómero de un fármaco quiral sea preferible a la mezcla racémica es atractivo intelectualmente. Sin embargo, en la mayor parte de los casos se ha demostrado que esta estrategia no ofrece ninguna ventaja clínica.

**11. Debido al desfavorable balance beneficio-riesgo de los antidepresivos en personas menores de 19 años, la terapia de primera línea debe ser el abordaje múltiple:** higiene del sueño, ejercicio, patrones regulares de dieta, apoyo parental y capacidad resolutoria práctica de los problemas escolares y de las situaciones que generan estrés.

Medicamentos antidepresivos en niños y adolescentes (abril-junio 2004, número 52). En aquella época ningún fármaco antidepresivo estaba autorizado en Canadá para personas menores de diecinueve años.

**12. Las fichas técnicas de los fármacos no informan adecuadamente a los clínicos.** La retirada del rofecoxib (Vioxx) genera incertidumbre sobre los COX-2. Las fichas técnicas de los fármacos ¿informan adecuadamente? (julio-octubre 2004, número 53). La ficha técnica de rofecoxib no facilitó información completa sobre el riesgo de infarto de miocardio y de todos efectos adversos graves asociados al uso de rofecoxib. Como aspecto positivo, hicimos constar que, a veces, las fichas técnicas de los medicamentos facilitan información sobre efectos adversos, incluyendo los episodios adversos graves, que no es posible localizar de otra forma.

**13. El donepezilo no ha demostrado mejorar los resultados de las variables importantes para los pacientes y cuidadores (ej, institucionalización o incapacidad).** Fármacos para la enfermedad de Alzheimer (abril-agosto 2005, número 56). De forma similar, no se ha estudiado la eficacia de rivastigmina, galantamina y memantina en variables clínicamente relevantes. También se concluye que los inhibidores de la acetilcolinesterasa producen efectos adversos gastrointestinales, musculares y de otro tipo y, probablemente, aumentan la incidencia de episodios adversos graves.

Todos los números de Therapeutics Initiative están disponibles en: <https://www.ti.ubc.ca/therapeutics-letter/>

### Tendencias en la utilización de inhibidores de la bomba de protones en British Columbia

*Therapeutics Letter*, Abril 2019

<https://www.ti.ubc.ca/2019/04/15/118-trends-in-utilization-of-proton-pump-inhibitors-in-british-columbia/>

Traducido por Juan Erviti

Los tres primeros números de *Therapeutics Letter* tenían relación con problemas relacionados con el tracto gastrointestinal superior, un motivo de consulta común entre los médicos de atención primaria [1-3]. Estos números revisaron la evidencia sobre los antagonistas H<sub>2</sub>, la erradicación de *Helicobacter pylori* y los fármacos utilizados para el reflujo gastroesofágico. Sin embargo, también han surgido preocupaciones sobre las posibles consecuencias de la supresión crónica de ácido tras la toma diaria de omeprazol, el primer inhibidor de la bomba de protones (IBP) comercializado en Canadá. Ya en 1994 preocupaba que, a largo plazo, la inhibición de la bomba de protones pudiera acarrear

problemas. Desde entonces, la popularidad de los IBPs se ha incrementado hasta el punto de que están entre los fármacos más utilizados en el mundo. Siete números de *Therapeutics Letter* han abordado los IBPs, presentando datos sobre su eficacia comparativa, beneficios y daños, así como la evidencia para deprescribirlos [4-10].

Este número evalúa la tendencia en la utilización de IBPs en BC desde el año 2000. Tal como se muestra en el Cuadro 1, la población de BC creció un 20,4% durante este periodo, mientras que el número de usuarios de IBPs se incrementó en un 257%. Se

define como dosis diaria definida (DDD) a la cantidad media de fármaco que se utiliza como dosis de mantenimiento en una persona adulta y en su principal indicación. Para los IBPs, la DDD equivale a 20 mg/día de omeprazol. Las DDD de IBPs por persona y año aumentaron de 5,4 en 2000 a 22 en 2018. Esto representa un gran incremento per cápita en dosis y en inhibición

de la secreción ácida en BC desde el año 2000 (Cuadro 1). Según los Institutos Canadienses de Información Sanitaria (*Canadian Institutes of Health Information*, CIHI), aproximadamente el 9,5% de las personas mayores de BC utilizan IBPs de forma crónica [11].

Cuadro 1. Tendencia del uso de IBPs en British Columbia

	2000	2018	Incremento porcentual
Población BC	4,04 millones	4,86 millones	20%
Usuarios totales de IBPs	123.845	442.559	257%
Prescripciones anuales de IBPs	442.000	2.391.000	440%
DDD de IBPs por habitante de BC	5,4	22,0	309%

El CIHI define como “uso crónico de un fármaco” la existencia de, como mínimo, dos prescripciones con una cobertura de 180 días de un fármaco de una clase determinada. No sabemos cuántas personas mayores de BC están tomando IBPs durante más de 8 semanas.

Los ciudadanos de BC han gastado más de 1.740 millones de dólares en IBPs durante los últimos 18 años, una media de 96,7 millones de dólares por año. Estos costes incluyen BC Pharmacare, una compañía aseguradora privada, y el dinero que aportan los pacientes [12].

#### ¿Es esto preocupante en otros lugares?

Los IBPs son el segundo grupo farmacológico más prescrito a las personas mayores de Canadá: el uso se incrementó del 26,7% en 2011 al 29,1% en 2016; la terapia prolongada es predominante: el 73,5% de los mayores los utilizaban durante ocho o más semanas (incluso cuando se excluían los que utilizaban corticoides orales o AINEs) [11]. El crecimiento en el consumo de IBPs a nivel mundial durante las dos últimas décadas también ha generado preocupación global. Según informes de Europa [13] y Asia [14] que muestran esta tendencia, hay preocupación sobre el uso potencialmente inadecuado de estos fármacos para indicaciones no autorizadas.

Una revisión Cochrane notificó que aproximadamente entre el 25% y 70% de las personas reciben una prescripción inadecuada y crónica de IBPs, sin que se haga una reevaluación, lo que contribuye a la polimedición [15].

#### ¿Cuál es la duración adecuada del tratamiento con IBPs?

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) se utilizan para el tratamiento de diferentes enfermedades incluyendo la dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y úlcera péptica (UP). Los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) realizados en estas indicaciones, habitualmente, no tienen una duración superior a 8-12 semanas. Al buscar evidencia científica sobre la eficacia comparada entre los IBPs, encontramos que “la mayor parte de los estudios tenían una duración breve y excluían a pacientes con complicaciones o comorbilidades, por lo que sus resultados eran aplicables fundamentalmente a una población relativamente sana tratada durante corto tiempo” [9].

**Las fichas técnicas de los IBPs en Canadá recomiendan que, para asegurar la resolución del proceso, el tratamiento inicial para ERGE dure al menos 4 semanas, pero debería suspenderse tras 4-8 semanas.** Los pacientes que presenten síntomas recurrentes pueden iniciar el tratamiento de forma

regular, intermitentemente o a demanda. Sin embargo, el uso a largo plazo de IBPs debería reservarse para personas que necesitan terapia de mantenimiento: aquellos que reciben tratamiento crónico con corticoides o AINEs y aquellos con esofagitis erosiva, esófago de Barrett o una patología hipersecretora.

Nuestra revisión sistemática de 2016 encontró evidencia de que, tras 4-8 semanas de tratamiento, entre un 60% y 85% de los pacientes con ERGE experimentan un alivio del ardor y un 66%-82% de los pacientes con ERGE o UP presentan curación endoscópica [16].

#### ¿Qué sabemos sobre los efectos adversos a largo plazo de los IBPs?

La estimación de la frecuencia de efectos adversos asociados al uso de IBPs a largo plazo se fundamenta en los resultados de estudios observacionales retrospectivos, no de ECAs. Los principales efectos incluyen fracturas, hipomagnesemia, deficiencia de hierro o vitamina B<sub>12</sub>, infección entérica (incluido *C. difficile*), neumonía, acidez de rebote, fallo renal agudo y neoplasias (pólipos gástricos, cáncer gástrico, carcinoides y cáncer de colon) [14].

A pesar de la considerable heterogeneidad e inconsistencia entre los estudios observacionales, la mayor parte de ellos apuntan a una asociación entre el uso a largo plazo de IBPs y la infección por *C. difficile* en pacientes hospitalizados [17] y la neumonía hospitalaria o comunitaria [18].

Es difícil establecer asociaciones de causalidad, ya que muchos de los efectos adversos potenciales de los IBPs pueden explicarse a través de una base biológica relacionada con la patología del paciente. Todavía se desconoce la relación entre dosis y/o duración del tratamiento con IBPs con la posible aparición de efectos adversos. Se necesitan estudios observacionales de alta calidad, retrospectivos y bien diseñados para evaluar los daños asociados según la dosis y duración de la terapia.

#### Conclusiones

- La utilización de IBPs en British Columbia ha aumentado mucho más rápidamente que el crecimiento poblacional.
- Para la mayoría de las indicaciones, los IBPs se recomiendan solamente durante 8 semanas como máximo.
- En muchas situaciones clínicas, no sabemos si los beneficios de los IBPs usados a largo plazo compensan los daños potenciales.

- Se debería re-evaluar a los pacientes en tratamiento con IBPs a largo plazo.

### Referencias

1. Therapeutics Initiative. *Treatment of Non-Ulcer Dyspepsia in Adults: Common Questions about H2-blockers*. Therapeutics Letter. 1994 (Oct); 1:1-2.
2. Therapeutics Initiative. *Definitive Treatment of Peptic Ulcer Disease by Eradication of Helicobacter Pylori (H. pylori)*. Therapeutics Letter. 1994 (Nov); 2:1-2.
3. Therapeutics Initiative. *Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)*. Therapeutics Letter. 1994 (Dec); 3:1-2.
4. Therapeutics Initiative. *Review and Update*. Therapeutics Letter. 1995 (Sep); 9:1-2.
5. Therapeutics Initiative. *New Drugs*. Therapeutics Letter. 1996 (Mar-Apr); 13:1-2.
6. Therapeutics Initiative. *Review and Update*. Therapeutics Letter. 1996 (Nov-Dec); 16:1-2.
7. Therapeutics Initiative. *New Drugs IV*. Therapeutics Letter. 1998 (Sep-Oct); 26:1-2.
8. Therapeutics Initiative. *Do Single Stereoisomer Drugs Provide Value?* Therapeutics Letter. 2002 (Jun-Sep); 45:1-2.
9. Therapeutics Initiative. *Comparative Effectiveness of Proton Pump Inhibitors*. Therapeutics Letter. 2016 (Mar-Apr); 99:1-2.
10. Therapeutics Initiative. *Deprescribing Proton Pump Inhibitors*. Therapeutics Letter. 2018 (Mar-Apr); 111:1-2.
11. Canadian Institute for Health Information. *Drug Use Among Seniors in Canada, 2016*. Ottawa, ON: CIHI; 2018.
12. Therapeutics Initiative. *Analysis of BC PharmaNet data*. March 2019.
13. Lanas A. *We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective*. Am J Gastroenterol. 2016; 111(8):1085-6. DOI: 10.1038/ajg.2016.166
14. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. *Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use*. J Neurogastroenterol Motil. 2018;24(2):182-96. DOI: 10.5056/jnm18001
15. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. *Deprescribing versus Continuation of Chronic Proton Pump Inhibitor Use in Adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011969. DOI: 10.1002/14651858. CD011969.pub2
16. Therapeutics Initiative. *A Systematic Review of the Comparative Effectiveness of Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Adult Patients with Gastroesophageal Reflux Disease or Peptic Ulcer Disease*. 2016. <https://ti.ubc.ca/derp-ppi>
17. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. *Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent Clostridium difficile Infection*. JAMA Intern Med. 2015;175(5):784-791. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.42
18. Lambert A, Lam J, Paik J, et al. *Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis*. PLoS ONE. 2015; 10(6):e0128004. DOI: 10.1371/journal.pone.0128004

### Vacuna antineumocócica no conjugada y EPOC

*Revue Prescrire* 2019; 39 (424): 127

Traducido por Salud y Fármacos

Menos neumonías, pero sin efecto probado sobre el riesgo de ingreso hospitalario

Según una revisión sistemática con metaanálisis, la vacuna antineumocócica no conjugada reduce la incidencia de neumonía en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. No se ha demostrado la eficacia de esta vacuna en términos de ingresos hospitalarios o mortalidad general.

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan riesgo de exacerbaciones, la mayoría de ellas relacionadas con infecciones virales o bacterianas, incluyendo infecciones neumocócicas. Estas exacerbaciones afectan a la calidad de vida y pueden ocasionar hospitalizaciones y, a veces, insuficiencia respiratoria [1]

En 2013, la autoridad de salud pública francesa recomendó la vacunación contra el neumococo con una vacuna no conjugada 23-valente para pacientes con EPOC (a)[2].

Una revisión sistemática efectuada por un Grupo Cochrane nos aporta una evaluación parcial [3].

La revisión identificó 12 ensayos aleatorizados, con una duración de entre 6 meses y 4 años, incluyendo dos ensayos de doble ciego y tres de simple ciego, con un total de 2.171 pacientes con EPOC. Los ensayos evaluaron el efecto de las vacunas antineumocócicas no conjugadas 14-valente (tres ensayos) o 23-valente (nueve ensayos). Los pacientes en los grupos control recibieron un placebo (tres ensayos), una vacuna antineumocócica conjugada 7-valente (un ensayo), una vacuna antigripal (dos ensayos), o ausencia de vacunación (seis

ensayos). Los criterios de valoración principales fueron: neumonía según criterios clínicos o radiológicos definidos (seis ensayos), ingreso hospitalario (tres ensayos) y mortalidad por todas las causas (cinco ensayos). Un criterio de valoración secundario fue la incidencia de exacerbaciones de la EPOC (cuatro ensayos) [3].

En cinco ensayos, con un total de 1.053 pacientes y un periodo de seguimiento entre 1 y 4 años, se produjeron 168 fallecimientos entre todos los grupos, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes vacunados con una vacuna antineumocócica no conjugada y los grupos control. En tres ensayos, con un total de 391 pacientes, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de ingresos hospitalarios, con aproximadamente un 10% de pacientes hospitalizados en cada grupo. En seis ensayos, con un total de 1.372 pacientes, un 8% de los pacientes en los grupos de la vacuna antineumocócica no conjugada presentaron neumonía frente al 15% en los grupos control ( $p=0,01$ ). Finalmente, en cuatro ensayos, con un total de 446 pacientes, el 40% de los pacientes en los grupos de vacunas antineumocócicas no conjugadas presentaron al menos una exacerbación de la EPOC frente a aproximadamente el 60% de los pacientes en los grupos control ( $p=0,02$ ) [3].

Solo tres de los ensayos incluidos en esta revisión aportaron datos sobre los efectos adversos de las vacunas antineumocócicas no conjugadas. No se notificaron efectos adversos en dos ensayos, y en el otro ensayo se notificaron principalmente reacciones locales y, rara vez, cefalea y fiebre [3].

**En la práctica.** En pacientes con EPOC, la vacunación con una

vacuna no conjugada contra el neumococo parece reducir el riesgo de neumonía y exacerbaciones de la enfermedad, en comparación con la no vacunación contra el neumococo, pero no reduce el riesgo de ingreso hospitalario. Estos resultados no permiten evaluar el valor de la vacunación con una vacuna no conjugada como adición a una vacuna antineumocócica conjugada. En 2019, en pacientes con EPOC, el valor de la vacunación antineumocócica mediante una vacuna no conjugada con un número mayor de valencias neumocócicas (serotipos) es escaso, y se limita a prevenir algunas infecciones menores.

a- Desde 2017, para personas con riesgo alto de infección neumocócica invasiva, incluyendo pacientes con EPOC, la autoridad francesa propuso un nuevo calendario vacunal: una inyección de una vacuna antineumocócica no conjugada 13-valente seguida de una inyección de una vacuna no conjugada

23-valente 2 meses después (ref. 4).

#### Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Acute exacerbation of mild to moderate COPD. Antibiotic therapy rarely justified” *Prescrire Int* 2019; 28 (200): 19-22.
2. Prescrire Rédaction “Recommandations de vaccination contre le pneumocoque: quelle évaluation?” *Rev Prescrire* 2016; 36 (393): 554-556.
3. Walters JAE et al. “Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease” (Cochrane Review) (última actualización 2017). En: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2017; número 1: 87 páginas.
4. Haut conseil de la santé publique “Avis relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes” 10 de marzo de 2017: 13 páginas.

### Duración excesiva del tratamiento con antibióticos y eventos adversos en pacientes hospitalizados con neumonía: un estudio de cohorte multihospitalaria

(*Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: A multihospital cohort study*)

Vaughn VM et al.

*Annals of Internal Medicine*, 6 de Agosto de 2019

<https://annals.org/aim/article-abstract/2737823/excess-antibiotic-treatment-duration-adverse-events-patients-hospitalized-pneumonia-multihospital#.XSPXtwrrJT8.twitter>

Traducido por Salud y Fármacos

#### Resumen

**Antecedentes:** los ensayos aleatorios no han demostrado que mantener el tratamiento con antibióticos más allá del periodo más corto aporte algún beneficio.

**Objetivo:** examinar los predictores y los resultados asociados al tratamiento excesivamente largo con antibióticos.

**Diseño:** Estudio de cohorte retrospectiva.

**Lugar:** 43 hospitales en el Consorcio de Seguridad de Medicina Hospitalaria de Michigan (Michigan Hospital Medicine Safety Consortium).

**Pacientes:** 6.481 pacientes de medicina general con neumonía.

**Medidas:** El resultado primario fue la tasa de exceso en la duración del tratamiento con antibióticos (exceso de días por período de 30 días). El exceso de días se calculó restando la duración más corta del tratamiento que se esperaba que fuera efectiva para cada paciente (según el tiempo transcurrido hasta lograr la estabilidad clínica, la clasificación de los patógenos y el tipo de neumonía [adquirida en la comunidad versus asociada a la atención médica]) de la duración real. Se utilizaron ecuaciones de estimación generalizadas binomiales negativas (GEE) para calcular las proporciones de tasas y evaluar los predictores de tasas de exceso de duración de 30 días. Los resultados en los pacientes, evaluados a los 30 días a través de la historia clínica y llamadas telefónicas, se evaluaron utilizando los logitios (*logits*) GEEs que se ajustaron a las características del paciente y la probabilidad de tratamiento.

**Resultados:** Dos tercios (67,8% [4.391 de 6.481]) de los pacientes recibieron un exceso de terapia con antibióticos. Los antibióticos prescritos al darles el alta representaron el 93,2% del exceso de la duración del tratamiento. Los pacientes a los que se había efectuado tests de diagnósticos respiratorios – con o sin cultivo, tuvieron una estadía más prolongada, los que recibieron un antibiótico de alto riesgo en los 90 días previos, los diagnosticados con neumonía adquirida en la comunidad, o cuya duración total del tratamiento con antibióticos no figuraba en el documento de alta, fueron más propensos a recibir demasiado tratamiento. El exceso de tratamiento no se asoció con tasas más bajas de resultados adversos, incluyendo la muerte, el reingreso, la visita al departamento de emergencias o la infección por *Clostridium difficile*. Cada día de exceso en el tratamiento se asoció con un aumento del 5% en la probabilidad de que después del alta los pacientes informaran eventos adversos asociados con antibióticos.

**Limitación:** diseño retrospectivo; no todos los pacientes pudieron ser contactados para que informaran los resultados a los 30 días.

**Conclusión:** Los pacientes hospitalizados con neumonía a menudo reciben demasiados antibióticos. El tratamiento antibiótico en exceso se asoció con eventos adversos informados por el paciente. Futuras intervenciones deben centrarse en si la reducción del exceso de tratamiento y mejoras en el documento de alta perfeccionan los resultados.

Fuente principal de financiamiento: Blue Cross Blue Shield of Michigan (BCBSM) y Blue Care Network como parte del programa BCBSM Value Partnerships.

**Pentosano polisulfato (Elmiron®) en el síndrome de dolor vesical**

Revue Prescrire 2019; 39 (423): 5-6

Traducido por Salud y Fármacos

Nueva propuesta de un fármaco sin eficacia probada que puede producir trombocitopenia mortal

**CALIFICACIÓN: NO ACEPTABLE**

El beneficio de pentosano polisulfato para pacientes con síndrome de dolor vesical es incierto, debido a los datos contrapuestos sobre su eficacia en el alivio de síntomas que acompañan este trastorno. También presenta efectos adversos graves, incluyendo trombocitopenia inmune, que puede provocar una trombosis arterial.

ELMIRON® - pentosano polisulfato en cápsulas duras

• 100 mg de pentosano polisulfato (sódico) por cápsula dura

■ heparinoide; derivado glucosaminoglicano

■ Indicación: “síndrome de dolor vesical caracterizado por glomerulaciones o lesiones de Hunner en adultos con dolor moderado o intenso, urgencia y frecuencia miccional”.

[Aprobado por el procedimiento centralizado de la UE]

**Comparar antes de decidir**

El síndrome de dolor vesical, antes llamado cistitis intersticial, es un trastorno raro caracterizado por dolor pélvico potencialmente intenso que empeora a medida que se llena la vejiga y se alivia transitoriamente con su vaciado. También se asocia con la frecuencia urinaria [1,2].

El síndrome de dolor vesical afecta principalmente a mujeres entre 40 y 60 años y generalmente sigue un curso recidivante y remitente. Se resuelve espontáneamente en algo menos de la mitad de los casos. Cuando los síntomas son inespecíficos, el diagnóstico se basa en la exclusión de otras posibles causas, como infección urinaria bacteriana o cáncer. Con frecuencia, al hacer la citoscopia, en la pared de la vejiga se observan hemorragias en forma de petequias (glomerulaciones), con ulceración (lesiones de Hunner) en los casos más graves [1,2].

Se sabe poco sobre las causas del síndrome de dolor vesical. Hay una serie de factores que parecen desencadenarlo: alimentos ácidos como café o cítricos, determinadas actividades (actividades recreativas o sexuales, posiciones corporales que empeoran los síntomas vesicales), cistitis bacteriana, antecedentes de cirugía pélvica, y partos previos [1-3].

Los tratamientos disponibles en 2018 se dirigen principalmente al alivio del dolor y a reducir la frecuencia urinaria. Se basan en primer lugar en medidas no farmacológicas: aplicar calor o frío sobre la vejiga o el periné, evitar alimentos o actividades que exacerbén los síntomas, ajustar la ingesta de líquidos, y entrenar la vejiga para prevenir la urgencia urinaria. Además de los analgésicos, se emplean varios fármacos, sin eficacia probada y fuera de las indicaciones autorizadas [1-3]

**¿Qué hay nuevo?**

Pentosano polisulfato (Elmiron®, Bene-Arzneimittel) es un derivado de la heparina que en los años 60 se comercializaba en Francia en forma inyectable para prevenir la trombosis, como comprimido sublingual para tratar la hiperlipoproteinemia, y

como pomada para una variedad de lesiones menores. Su eficacia no está probada en ninguna de estas indicaciones. Se han notificado casos de trombocitopenia inmune cuando el pentosano polisulfato se usa en las formas inyectable y oral, y más de la mitad de los casos resultaron en una trombosis arteriocoronaria o cerebral. Las formas inyectable y oral de pentosano polisulfato se retiraron del mercado en 1994. En Francia, desde finales de 2018, sólo está disponible la pomada [4,5].

En 2017, pentosano polisulfato en cápsulas duras se autorizó en la Unión Europea para el síndrome de dolor vesical. Se postula que su estructura con glucosaminoglicano le permite unirse y proteger a la mucosa vesical comprometida. También se piensa que tiene un efecto antiinflamatorio [1].

En esta indicación, ¿el pentosano polisulfato es más efectivo que las medidas no farmacológicas, posiblemente en combinación con analgésicos? ¿Cuáles son sus efectos adversos?

**Datos de eficacia contrapuestos.** La evaluación de pentosano polisulfato en el síndrome de dolor vesical se basa principalmente en cinco ensayos controlados con placebo con un total de 858 pacientes, la mayoría realizados en la década de los 90. Tres de estos ensayos, con un total de 600 pacientes, no mostraron que pentosano polisulfato fuera más efectivo que el placebo en el alivio de los síntomas del síndrome de dolor vesical [2].

Los otros dos ensayos incluyeron 110 y 148 pacientes. Se consideró que los pacientes respondían al tratamiento si notificaban al menos una mejora del 50% de sus síntomas (dolor, urgencia, frecuencia, nocturia, volumen vaciado) con respecto al inicio. Después de tres meses de tratamiento, la tasa de respuesta fue del 28% en el grupo de pentosano polisulfato frente al 13% en el grupo placebo (p=0,04) en un ensayo y del 32% frente al 16% (p=0,01) en el otro ensayo [1,2].

**Trastornos de la coagulación.** Los efectos adversos principales de pentosano polisulfato que se conocen son la trombocitopenia inmune que puede provocar trombosis, y los efectos anticoagulantes [4,5].

Los efectos adversos de pentosano polisulfato en el síndrome de dolor vesical se han evaluado en 561 pacientes. Pentosano polisulfato pudo haber contribuido a dos casos graves de hematomas (un hematoma epidural tras una inyección epidural de corticoides y un hematoma en el cuello tras la inserción de un catéter yugular), y a un caso de trombosis venosa cerebral [2].

Los efectos adversos más frecuentes fueron alopecia y trastornos gastrointestinales (diarrea, calambres abdominales, náuseas, y dispepsia). Se han notificado varios casos de erupción cutánea y edema periférico [2].

**Interacciones: mayor riesgo de hemorragia.** El uso de pentosano polisulfato incrementa el riesgo de hemorragia en pacientes tratados con anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios (incluyendo aspirina), o anti-inflamatorios no

esteroideos [6].

### En la práctica

El síndrome de dolor vesical puede llegar a ser un trastorno muy molesto. El beneficio de pentosano polisulfato para pacientes con síndrome de dolor vesical es incierto, debido a los datos contrapuestos sobre su eficacia en el alivio de los síntomas, y puede provocar una trombocitopenia inmune, con el consiguiente riesgo de trombosis que puede ser de gravedad. La justificación de la Agencia Europea del Medicamento para conceder el permiso de comercialización para este fármaco fue la falta de cualquier otro tratamiento farmacológico para el síndrome de dolor vesical [2]. Se trata de un argumento insostenible. Pentosano polisulfato presenta un balance riesgo-beneficio desfavorable en el síndrome de dolor vesical. En ausencia de una alternativa mejor, resulta más prudente ofrecer a estos pacientes medicación analgésica y medidas no farmacológicas con un riesgo bajo de efectos adversos.

Búsqueda bibliográfica hasta el 9 de octubre de 2018

En respuesta a nuestra solicitud de información, Bene-Arzneimittel nos proporcionó documentos administrativos.

### Referencias

1. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Elmiron" 31 de enero de 2018: 17 páginas.
2. EMA - CHMP "Public assessment report for Elmiron. EMEA/H/C/004246/0000" 26 de marzo de 2016: 115 páginas.
3. Clemens JQ et al. "Management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome" *UpToDate*. www.uptodate.com acceso 7 de noviembre de 2018: 19 páginas.
4. Prescrire Rédaction "Retrait du marché du polysulfate de pentosane injectable et comprimés (Hémoclar)" *Rev Prescrire* 1994; 14 (143): 473.
5. Prescrire Editorial Staff "1993 French pharmacovigilance meeting: thrombocytopenia with pentosane polysulphate" *Prescrire Int* 1994; 3 (11): 79.
6. EMA "SPC-Elmiron" 14 de agosto de 2018: 27 páginas.

### Otra mala noticia para los suplementos de aceite de pescado (*Another nail in the coffin for fish oil supplements*)

Jennifer Abbasi

*JAMA* 2018;319(18):1851-1852. doi:10.1001/jama.2018.249

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2679051>

Traducido por Salud y Fármacos

Más gente que nunca está tomando suplementos dietéticos de aceite de pescado: alrededor del 8% de los adultos estadounidenses en 2012 en comparación con alrededor del 5% cinco años antes, según el Centro Nacional de Estadísticas de Salud [1]. Pero un metaanálisis reciente de 10 grandes ensayos clínicos llegó a una conclusión decepcionante: las populares cápsulas hacen poco para proteger a los pacientes con enfermedades cardíacas [2]. Los hallazgos confirman los consejos de la American Heart Association (AHA) [3], incluyendo una recomendación científica de 2017 que incita a considerar la prescripción de suplementos de aceite de pescado a los pacientes con un infarto de miocardio o ataque al corazón reciente.

El nuevo metaanálisis, publicado en *JAMA Cardiology* en enero, analizó ensayos aleatorios con suplementos de ácidos grasos omega-3 de origen marino que involucraron a casi 78.000 participantes con antecedentes de enfermedad coronaria (66%), accidente cerebrovascular (28%), o diabetes (37%). Los ensayos duraron un promedio de 4,4 años y compararon el aceite de pescado con placebo o ningún tratamiento en al menos 500 participantes.

En total, entre toda la población del estudio, los suplementos de aceite de pescado no redujeron el riesgo de muerte por enfermedad coronaria, ataques cardíacos no fatales, accidentes cerebrovasculares fatales o no fatales, procedimientos de revascularización o mortalidad por todas las causas. Los suplementos tampoco protegieron contra eventos vasculares importantes a ningún subgrupo, incluyendo las personas con antecedentes de enfermedades cardíacas, diabetes, colesterol alto o uso de estatinas.

Según Robert Clarke, MD, profesor de epidemiología y medicina de salud pública en la Universidad de Oxford que dirigió la

revisión, antes no era posible utilizar las bases públicas de datos para analizar los efectos de la suplementación con aceite de pescado en subtipos de enfermedades preespecificadas y subgrupos de participantes. Entre los coautores de Clarke estaban los investigadores principales de 9 de 10 de los ensayos incluidos, quienes proporcionaron datos no publicados que eran necesarios para el metaanálisis.

"Trataron de averiguar por todos los medios si había una señal, pero no lo lograron", dijo Lawrence J. Appel, MD, coautor de las recomendaciones que el año pasado emitió la AHA, y que no participó en el análisis.

Estos hallazgos son solo los últimos en poner en duda la utilidad de la suplementación con aceite de pescado para los indicadores de impacto que se utilizan al estudiar las enfermedades cardiovasculares importantes. Aunque los primeros ensayos mostraron un beneficio sustancial en la mortalidad, en estudios posteriores los suplementos no han cumplido su promesa [4].

Dos revisiones de 2012, de ensayos aleatorios publicados en *JAMA* [5] y *Archives of Internal Medicine* (ahora *JAMA Internal Medicine*) [6] por equipos de investigación diferentes encontraron que la suplementación con aceite de pescado aportaba pocos beneficios para la salud cardiovascular. Una revisión sistemática de 2016 [7] de la Agencia de Investigación y Calidad de la Atención Médica llegó esencialmente a la misma conclusión.

Los autores del nuevo análisis concluyeron que "no brinda ningún respaldo a la recomendación actual de la American Heart Association de usar ácidos grasos omega-3 para prevenir la enfermedad coronaria mortal o cualquier enfermedad coronaria en personas con antecedentes de enfermedad vascular", dijo Clarke a *JAMA*.

### **Panorama decepcionante**

A pesar de haber sido coautor de la conflictiva recomendación de la AHA, Appel, quien es director del Centro Welch para la Prevención, Epidemiología e Investigación Clínica en la Escuela de Medicina Johns Hopkins y la Escuela de Salud Pública Bloomberg, dijo que "no estaba para nada sorprendido" por los resultados. "Después de algunas pruebas de alto perfil realizadas hace más de una década, ... realmente el panorama para el aceite de pescado ha sido bastante decepcionante, y [había sido] algo así como el suplemento del día", dijo.

La forma agresiva en que se trata la enfermedad cardíaca hoy en día, con estatinas,  $\beta$  bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y aspirina, junto con procedimientos para restaurar el flujo sanguíneo, puede explicar en gran medida por qué el beneficio de los suplementos de aceite de pescado parece haber disminuido con el tiempo. Los ensayos, en general, los han estudiado para la prevención secundaria, lo que significa que incluyeron participantes que ya estaban recibiendo tratamiento.

"Una vez tienes un grupo altamente medicado, es realmente difícil detectar más beneficios", dijo Appel.

Las dietas mejoradas, incluyendo un mayor consumo de pescado, también pueden haber reducido la magnitud de su efecto a lo largo del tiempo. Se cree que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), que se encuentran en los peces de agua fría, son los principales impulsores de la cardioprotección que ofrece el pescado [8] y son los componentes principales de las cápsulas de aceite de pescado.

"La mayoría de los estudios observacionales han documentado que agregar suplementos de omega-3 además de una dieta con una o dos porciones de pescado a la semana no aporta ningún beneficio", dijo Eric Rimm, ScD, director de epidemiología cardiovascular en la Escuela T.H. Chan de Salud Pública de Harvard.

### **Un tratamiento razonable**

La recomendación de la AHA concluyó que era razonable que los médicos consideraran recetar aceite de pescado a pacientes con un evento reciente de enfermedad coronaria, como un ataque cardíaco reciente o con insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda reducida.

David Siscovick, MD, vicepresidente senior de investigación en la Academia de Medicina de Nueva York y profesor emérito de medicina y epidemiología en la Universidad de Washington, presidió el grupo asesor. Al igual que su coautor Appel, Siscovick no estaba sorprendido por los resultados del reciente metaanálisis. Pero dijo que diferentes métodos de investigación podrían explicar las conclusiones divergentes entre este análisis y la recomendación de la AHA.

Además de los ensayos aleatorios, el comité asesor también consideró los metaanálisis y examinó los resultados para indicaciones específicas en los estudios individuales, en lugar de agrupar los datos. Los dos grupos también definieron la mortalidad cardiovascular de manera diferente, dijo Siscovick. El metaanálisis incluyó muertes relacionadas con

revascularizaciones, por ejemplo, mientras que la recomendación de la AHA no las incluyó.

El comité asesor de la AHA estimó una reducción de alrededor del 10% en la mortalidad cardiovascular entre los pacientes que habían experimentado un ataque cardíaco reciente, y una reducción del 9% en la mortalidad por todas las causas entre los pacientes con insuficiencia cardíaca.

"Dado un posible efecto modesto [sobre] la mortalidad, que es un resultado importante para el paciente, y la poca evidencia del riesgo de los suplementos de omega-3, concluimos que era razonable que los médicos consideraran el tratamiento en estas dos indicaciones clínicas". Dijo Siscovick.

Señaló que la recomendación de AHA y el metaanálisis están, por lo demás, esencialmente de acuerdo. Por ejemplo, ambos concluyeron que para los pacientes con alto riesgo de enfermedad cardíaca que aún no la han desarrollado, la evidencia de los ensayos no sugiere que el tratamiento con aceite de pescado aporte beneficios.

La conclusión de Siscovick: "¿Volvería a escribir su recomendación? La respuesta es no."

### **Más datos en camino**

Los investigadores están observando los resultados de cuatro grandes ensayos aleatorios con suplementos de aceite de pescado que se están realizando y en conjunto incluirán a más de 60.000 personas.

Una pregunta que sigue abierta es si las personas sanas deben tomar aceite de pescado para la prevención primaria de enfermedades del corazón. El muy esperado ensayo clínico 'Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL)', que involucra a casi 26.000 participantes, es el primero en evaluar si los suplementos de aceite de pescado reducen el riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas, derrames cerebrales y cáncer en la población general. Otro ensayo, 'A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND)', evaluará si el aceite de pescado previene eventos vasculares graves en pacientes con diabetes que no tienen enfermedad arterial.

Clarke, sin embargo, no espera que los resultados de estos ensayos sean diferentes porque las dosis de omega-3 son aproximadamente las mismas que la dosis promedio en su metaanálisis: alrededor de 1 g por día.

Los otros dos ensayos, 'Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial (REDUCE-IT)' y 'Statin Residual Risk Reduction with EpaNova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia (STRENGTH)', analizarán el efecto de alrededor de 4 g de aceite de pescado por día en pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y triglicéridos extremadamente altos que están recibiendo tratamiento con estatinas. Esta dosis más alta se usa para reducir la hipertrigliceridemia, pero hasta ahora no se ha estudiado para ver su impacto final en indicadores como ataque cardíaco, accidente cerebrovascular o mortalidad.

"Esos resultados serán interesantes", dijo Clarke. Mientras tanto, los pacientes con enfermedades cardíacas deben centrarse en

controlar su presión arterial y los lípidos en sangre, y hacer cambios en el estilo de vida y la dieta, que incluyen comer de dos a tres porciones de pescado a la semana, enfatizó.

Sin embargo, la mayoría de los residentes en EE UU no comen tanto pescado. Aunque el consumo de pescado está en aumento, solo representa el 5% de la proteína en la dieta de los estadounidenses, mucho menos del 20% que recomiendan las pautas dietéticas para esa población.

Los que no comen pescado pueden ser más propensos a beneficiarse de los suplementos, dijo Rimm.

#### Referencias

1. Tainya C. Clarck et al. Trends in the use of complementary health approaches among adults” United States 2002-2012. *National Health Statistics Reports* no. 79, 15 de febrero de 2015 (<https://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr079.pdf>)
2. Aung Theingi et al. Associations of Omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular diseases risks. Meta-analysis of 10 trials involving 77.917 individuals. *JAMA Cardiovascular* 2018;3(3):225-233. (<https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2670752>)
3. David S. Siscovick et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease.

*Circulation* 2017;135:e867-e884

(<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000482>)

4. Gregory Curfman. The unfulfilled promise of  $\omega$ -3 fatty acid supplementation. *JAMA Intern. Med.* 2017;177(2):194. (<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2594797>)
5. Evangelos C. Rizos et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardio-vascular disease events. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012;308(10):1024-1033. (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1357266>)
6. Sang Mi Kwak et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized, double-blind placebo-controlled trials. *JAMA Internal Medicine* 2012;172(9):686-694. (<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1151420>)
7. Agency for Healthcare Research and Quality. Effective Health Care Program. Omega-3 Fatty acids and cardiovascular disease: current state of the evidence. 25 de julio de 2017. (<https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/fatty-acids-cardiovascular-disease/clinician>)
8. Charles R. Harper, Terry A. Jacobson. The fats of life. The role of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease. *JAMA Intern Med.* 2001;161(18):2185-2192. (<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/649196>)

### Daratumumab (Darzalex): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

(*Risk of reactivation of hepatitis B virus*)

*Drug Safety Update* 2019;13 (1):1

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/daratumumab-darzalex-risk-of-reactivation-of-hepatitis-b-virus>

Traducido por Salud y Fármacos

Establezca el estado del virus de la hepatitis B antes de iniciar tratamiento con daratumumab y hágalo también en los pacientes con serología desconocida del virus de la hepatitis B que ya están siendo tratados con daratumumab.

#### Consejos para los profesionales de la salud:

- Se han informado casos de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes tratados con daratumumab, incluyendo varios casos fatales alrededor del mundo.
- Antes de iniciar el tratamiento con daratumumab realice pruebas a todos los pacientes para detectar el virus de la hepatitis B; los pacientes con serología desconocida que ya están en tratamiento también deben ser estudiados.
- Vigile a los pacientes con serología positiva para detectar signos clínicos y de laboratorio de reactivación de la hepatitis B, durante el tratamiento y al menos 6 meses después de concluir el tratamiento con daratumumab.
- Aconseje a los pacientes con serología positiva que busquen ayuda médica de inmediato si experimentan signos y síntomas sugestivos de reactivación del virus de la hepatitis B.
- Suspenda el tratamiento con daratumumab en pacientes con reactivación del virus de la hepatitis B e instituya un tratamiento adecuado en consulta con expertos en el tratamiento de la hepatitis B; consulte con expertos antes de reanudar el tratamiento con daratumumab en pacientes con reactivación viral adecuadamente controlada.
  - Informe al Dr. Scheme de cualquier sospecha de reacciones adversas asociadas con daratumumab.

#### Revisión de casos de reactivación de hepatitis B

Una revisión reciente acumulativa de la información existente a nivel mundial realizada en Europa ha identificado informes de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes tratados con daratumumab.

Se han observado seis casos de reactivación del virus de la hepatitis B en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple. La mayoría de estos casos se consideraron no graves, aunque se han informado muertes por reactivación del virus de la hepatitis B durante los ensayos clínicos. También ha habido informes postcomercialización. Casi todos los casos se han observado en los primeros 6 meses de tratamiento con daratumumab. En algunos casos, el daratumumab se reinició tras controlar la reactivación del virus de la hepatitis B con medicamentos antivirales.

En Reino Unido, a través del Esquema de la Tarjeta Amarilla, no se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B asociados con daratumumab. Sin embargo, los prescriptores deben estar atentos al riesgo, y garantizar que se haga la serología en todos los pacientes tratados con daratumumab.

#### Factores de riesgo para la reactivación de hepatitis B

Los factores de riesgo que presentaron los pacientes en tratamiento con daratumumab que experimentaron una reactivación del virus de la hepatitis B, incluyeron:

- Trasplante autólogo previo de células madre (ASCT).
- Uso concurrente y / o previo de terapia inmunosupresora.

- La residencia o la inmigración a regiones con alta prevalencia de hepatitis B también puede representar un mayor riesgo de seropositividad a la hepatitis B.

Aislar el papel de la terapia con daratumumab en los casos reportados de reactivación del virus de la hepatitis B es complicado por la condición médica subyacente, ya que los pacientes con mieloma múltiple están inmunodeprimidos. En varios casos, los pacientes recibían concomitantemente medicamentos que se han asociado con la reactivación viral. Sin embargo, debido a que no se puede descartar una relación causal, la información sobre el daratumumab se actualizará para reflejar la nueva información de seguridad. Se ha enviado una carta a los prescriptores y dispensadores de daratumumab.

### Antecedentes

Daratumumab está indicado:

- En combinación con bortezomib, melfalan y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recién diagnosticado que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre.
- Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante y refractario, cuya terapia previa incluyó un inhibidor de proteasoma y un agente inmunomodulador, en los que la última terapia no ha logrado interrumpir la progresión de la enfermedad.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para tratar a pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos una terapia previa.

### Evaluación de la idoneidad de las recetas de antibióticos para la profilaxis de infecciones antes de los procedimientos dentales, 2011 a 2015.

(*Assessment of the appropriateness of antibiotic prescriptions for infection prophylaxis before dental procedures, 2011 to 2015*).

Suda KJ, Calip GS, Zhou J, Rowan S, Gross AE, Hershov RC, Perez RI, McGregor JC, Evans CT.

*JAMA Netw Open*. 2019 May 3;2(5):e193909. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3909.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31150071>

Traducido por Salud y Fármacos

### Resumen

**Importancia:** En pacientes con ciertas comorbilidades se recomiendan antibióticos antes de ciertos procedimientos dentales para prevenir infecciones graves en sitios distantes.

**Objetivo:** Evaluar la idoneidad de la profilaxis antibiótica antes de los procedimientos dentales utilizando Truven, una base de datos integrada a nivel nacional de facturas por servicios de salud.

**Diseño, Lugar y Participantes:** Estudio retrospectivo de cohorte. Las visitas dentales de 2011 a 2015 se vincularon a las facturas médicas y por prescripciones de 2009 a 2015. Las fechas de análisis fueron de agosto de 2018 a enero de 2019. Los participantes eran pacientes estadounidenses con seguro dental privado, no hospitalizados y sin infección extraoral 14 días antes de recibir la profilaxis antibiótica (definido como una receta con un suministro de  $\leq 2$  días dispensado durante los 7 días antes de una visita dental).

**Exposición:** Presencia o ausencia de diagnósticos cardíacos y procedimientos dentales que manipulan la encía o el periapex dental.

**Principales Resultados y Medidas:** La profilaxis antibiótica apropiada se definió como una receta prescrita antes de una visita dental con un procedimiento que manipulaba la encía o el periapex dental en pacientes con un diagnóstico cardíaco apropiado. Para evaluar las asociaciones entre las características de la visita al paciente o al dentista y la profilaxis antibiótica

adecuada, se utilizó la regresión logística multivariable. Las pruebas de hipótesis a priori se realizaron con un nivel  $\alpha$  de .05.

**Resultados.** Entre 2011 y 2015, se prescribió profilaxis antibiótica para 168.420 visitas a dentistas para 91.438 pacientes (edad promedio, 63 años; rango intercuartil, 55-72 años; 57.2% mujeres). En general, estas 168.420 visitas dentales se asociaron con 287.029 códigos de procedimientos dentales (rango, 1-14 por visita). La mayoría de las visitas al dentista se clasificaron como diagnósticas (70,2%) y / o preventivas (58,8%). En el 90,7% de las visitas al dentista, se realizó un procedimiento que requeriría profilaxis antibiótica en pacientes cardíacos de alto riesgo. Las comorbilidades frecuentes incluyen dispositivos protésicos articulares (42,5%) y afecciones cardíacas con un alto riesgo de endocarditis infecciosa como resultado adverso (20,9%). Según las pautas, el 80,9% de las recetas de profilaxis antibiótica antes de las visitas al dentista eran innecesarias. En relación con la amoxicilina, es más probable que la receta de clindamicina sea innecesaria (odds ratio [OR], 1,10; IC 95%, 1,05-1,15). Dispositivos protésicos articulares (OR, 2,31; IC 95%, 2,22-2,41), procedimientos de implante dental (OR, 1,66; IC 95%, 1,45-1,89), sexo femenino (OR, 1,21; IC 95%, 1,17-1,25), y si se reside en el oeste de los Estados Unidos (OR, 1,15; IC 95%, 1,06-1,25) se asociaron con profilaxis antibiótica innecesaria.

**Conclusión e importancia.** Más del 80% de los antibióticos recetados para la profilaxis de infección antes de las visitas al dentista eran innecesarios. La implementación de programas de prescripción apropiada de antimicrobianos en las prácticas dentales ofrece una oportunidad para mejorar la prescripción de antibióticos para la profilaxis de infecciones.

## Innovación

### Como lograr que los medicamentos que se comercializan contribuyan a mejorar el arsenal terapéutico existente

*Salud y Fármacos*, 20 de octubre de 2019

No hay evidencia de que más de la mitad de los medicamentos que se introducen en el mercado alemán aporten beneficios. Wiessler et al [1] dicen que esta es una consecuencia del modelo internacional de desarrollo de medicamentos, que debe ser reformado. A continuación, resumimos los puntos más importantes de este artículo.

La mayoría de las agencias reguladoras de alrededor del mundo tratan de acelerar la comercialización de los medicamentos nuevos. Lo hacen porque operan bajo la premisa de que los medicamentos nuevos son mejores a los existentes, y por tanto cuanto antes estén disponibles mayor será el beneficio para los pacientes.

Sin embargo, los estudios que analizan los permisos de comercialización otorgados desde 1970 contradicen esta premisa y establecen que solo el 15% aportan ventajas sobre los tratamientos existentes, y que esa proporción no ha mejorado con el tiempo.

La ley alemana exige que la agencia nacional de tecnología (IQWiG, Institute for Quality and Efficiency in Health Care) evalúe el beneficio que aporta el nuevo tratamiento en comparación con el tratamiento estándar. Entre 2011 y 2017, IQWiG evaluó 216 medicamentos – 152 eran entidades moleculares nuevas y 64 nuevas indicaciones. Casi todos estos productos fueron aprobados a través del sistema centralizado de EMA.

De los 216 medicamentos, se consideró que 25% (n=54) aportaban beneficios considerables; 35 (16%) aportaban un pequeño beneficio o no era cuantificable; 2 (1%) aportaban menos beneficios que el tratamiento estándar, y para 125 (58%) productos no se pudo probar que aportaran beneficios en términos de mortalidad, morbilidad o calidad de vida relacionada con la salud (no había estudios comparando 64 de estos medicamentos nuevos con el estándar, 42 utilizaron un comparador inadecuado y 19 utilizaron el comparador adecuado, pero no se logró determinar si eran mejores o peores que el tratamiento estándar).

Entre los productos que aportaban algún beneficio (n=89), 37 (42%) solo beneficiaban a una subpoblación, y no a todas las personas para las que habían sido aprobados. Estas proporciones varían mucho por especialidad, por ejemplo, en psiquiatría/neurología solo el 6% de los medicamentos aportaron beneficios y en diabetes el 17%.

Algunos defienden la aprobación de medicamentos en base a información incompleta para que los pacientes puedan acceder antes a los medicamentos innovadores, y abogan por seguir estudiando los medicamentos durante el periodo de postcomercialización. Sin embargo, esto no suele cumplirse. Una evaluación de los medicamentos oncológicos aprobados por EMA entre 2009 y 2013 demostró que la mayoría se habían aprobado sin evidencia de que aportaran beneficios reales a los

pacientes (en términos de supervivencia y calidad de vida) y varios años después la situación era parecida. Igualmente, la FDA aprobó 100 productos con poca evidencia y solo para el 10% se aportaron datos confirmando que eran más eficaces que el tratamiento estándar.

Solo la mitad de los estudios de postcomercialización se concluyen durante el tiempo estipulado, y los reguladores no hacen mucho por exigir el cumplimiento de estos compromisos.

Otro aspecto para tener en cuenta es que muchos de los medicamentos que han demostrado tener éxito utilizan el mismo mecanismo de acción, son me toos. Por ejemplo, 12 de los 48 productos oncológicos que fueron evaluados por IQWiG y se consideró que aportaban beneficios eran inhibidores PD-1 y PD-L1; y todos los productos para tratar la hepatitis C que aportaron beneficios utilizaban el mismo mecanismo de acción. Lo mismo sucede con los productos que están actualmente en fase de desarrollo. Además, muchos de los productos oncológicos son terapias basadas en el genoma, es decir que no benefician a todos los pacientes con el mismo tipo de cáncer. Todo esto lleva a los autores a concluir que los niveles de innovación son incluso inferiores a los presentados en los párrafos anteriores.

Estos hallazgos cuestionan la eficiencia del modelo de desarrollo y llevan a los autores a cuestionar si este modelo además impide la innovación, ya que se invierten muchos recursos y se reclutan muchos pacientes para participar en ensayos clínicos que en el mejor de los casos añaden poco valor terapéutico (me toos) y no quedan recursos ni pacientes para investigar productos verdaderamente innovadores. Otros investigadores han dicho que esta tendencia a sacar productos “me too” es el impedimento principal para la verdadera innovación.

Esta falta de información sobre la efectividad real de los medicamentos nuevos impide que los sistemas de salud funcionen de forma eficiente, compromete la calidad de la atención e impide que médicos y pacientes puedan tomar decisiones informadas.

**El nuevo modelo.** Los autores dicen que los reguladores deberían ser mucho menos tolerantes y no caer en la tentación de aprobar rápidamente los nuevos productos. Deberían exigir evidencia de calidad, procedente de ensayos clínicos aleatorizados largos, con una muestra lo suficientemente grande para poder probar seguridad y eficacia. Además, se deberían hacer ensayos clínicos con un comparador activo, si no como condición para autorizar la comercialización del producto, sí para conocer mejor como funciona y utilizar esa información durante la evaluación de la nueva tecnología y en la práctica clínica. Las decisiones sobre precios y reembolso no deberían premiar los productos que aportan pocos beneficios a los pacientes o que no utilizan medidas de impacto con importancia clínica, que sean de interés para los pacientes. Las asociaciones de médicos oncólogos de EE UU y Europa ya han elaborado una lista de indicadores para evaluar el impacto de los productos oncológicos, y lo mismo podría hacerse para otras especialidades.

Más a largo plazo, los reguladores deberían ser más proactivos. Deben elaborar y compartir las prioridades de investigación y desarrollo que requiere el sistema de salud y exigir que se satisfagan esas necesidades; en lugar de responder a los intereses de la industria. Sería algo parecido a lo que se ha hecho con el programa para el desarrollo de antibióticos nuevos, donde la OMS ha establecido prioridades, revisado los planes de desarrollo de antibióticos existentes, establecido prioridades de investigación y diseñado e implementado ensayos clínicos en colaboración con otras entidades, con y sin ánimo de lucro. El plan de desarrollo de productos para enfermedades olvidadas es otra iniciativa que responde a las necesidades de tratamientos nuevos. También hay otros modelos, por ejemplo, una iniciativa belga-holandesa sugiere alianzas público-privadas para desarrollar productos que respondan a necesidades y el desarrollo de medicamentos por entidades sin ánimo de lucro; y otros hablan de pagar por las patentes y el desarrollo público de medicamentos.

Otra opción para mejorar la eficiencia, calidad y relevancia del desarrollo de medicamentos es utilizar un modelo abierto (open source). Las ventajas de tener acceso a toda la información sobre un área terapéutica se han visto recientemente con la iniciativa para tratar el Alzheimer. Hasta el momento este modelo se ha limitado a los reguladores, pero podría ampliarse a otros grupos.

**Conclusión.** El modelo actual de investigación y desarrollo no responde a las necesidades de la población. Los países europeos, con la Unión Europea, deberían definir los objetivos de salud pública y revisar el marco legal y regulatorio, que debería incluir nuevos modelos de investigación y desarrollo que respondan a las necesidades de los pacientes.

1. Wieseler, McGauran M, Kaiser T. *BMJ*2019;366:l4340 doi 10.1136/bmj.l4340

### **Contribución de los institutos nacionales de salud de EE UU a la comercialización de medicamentos nuevos**

*Salud y Fármacos*, 20 de octubre de 2019

Se sabe que los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (NIH) financian la investigación básica que luego utiliza la industria farmacéutica para desarrollar las nuevas terapias, pero estas contribuciones son difíciles de cuantificar. Un estudio realizado por Cleary et al [1] aporta algunos datos.

Según el estudio de Cleary et al, Stevens et al documentaron cuantos medicamentos nuevos (NMEs) surgen de la investigación patrocinada por el sector público a partir de las licencias de patentes que los centros académicos otorgan a la industria farmacéutica. Según esta metodología el 9,3% de las NMEs aprobadas entre 1990 y 2007 procedían de productos patentados por entidades públicas y posteriormente se transfirieron al sector privado.

Al estudiar las patentes en el libro naranja de la FDA se obtuvieron cifras similares. El 7,6% de los medicamentos aprobados entre 1981-1990 y el 6,7% de las aprobadas entre 1990 y 1999 se originaron en centros académicos.

Sampat, utilizando un método semejante estableció que el 7,7% de todos productos aprobados por la FDA y el 10,6% de las NMEs se obtuvieron a partir de patentes otorgadas originalmente a centros académicos. Además, Sampat y Lichtenberg documentaron que de los 379 medicamentos nuevos aprobados por la FDA entre 1988 y 2007, el 48% se asociaban a una patente que se basaba en trabajo realizado en el sector público.

Kneller concluyó que los centros de investigación sin ánimo de lucro habían contribuido a las patentes del 14% de las NME aprobadas entre 1997-2007, y habían participado de alguna manera en la investigación y desarrollo del 35% de las NME.

Los estudios de caso establecen que las contribuciones públicas son incluso superiores. Por ejemplo, Cockburn y Henderson estudiaron el desarrollo de los 21 medicamentos que tuvieron el mayor impacto en la práctica clínica entre 1965 y 1992, y observaron que el sector público había contribuido al desarrollo del 76% de esos medicamentos.

Chakravarthy et al estudiaron de descubrimiento y desarrollo de los 19 medicamentos más transformadores de los últimos 25 años y concluyeron que la investigación pública había contribuido al desarrollo de las ciencias básicas en las que se apoyaban el 54% de estos productos y al descubrimiento directo del 15% de ellos.

Según los autores de este nuevo estudio [1], los análisis basados en patentes subestiman el valor de las contribuciones públicas al descubrimiento y desarrollo de NMEs. Es por eso que Cleary et al, optaron por identificar las publicaciones que citan o bien el objetivo de las NMEs o las NMEs que fueron aprobadas por la FDA entre 2010 y 2016. Según sus datos, la inversión pública en cada primer medicamento de su clase sería de US\$839 millones, el 89% de ellos dedicados a investigar el objetivo molecular de la NME (target) y 11% con el desarrollo de la NME o NMEs de seguimiento. Esta inversión no solo afectaría al primer medicamento de su clase sino a todos los que utilicen el mismo objetivo molecular (target) de la misma clase. Los autores especulan que esos descubrimientos también podrían afectar a otras clases de NMEs, pruebas diagnósticas, dispositivos médicos y manejos de la patología.

Dicho de otra manera, este análisis sugiere que el 20% del presupuesto ejecutado por los NIH entre 2000 y 2016 se asoció con publicaciones que directa o indirectamente contribuyeron a todas las NMEs aprobadas por la FDA entre 2010 y 2016. Este porcentaje no incluye las investigaciones que hayan contribuido al desarrollo de NMEs aprobadas antes de 2010 o después de 2016.

En conclusión, la investigación financiada por el NIH contribuyó al desarrollo de todos los productos aprobados por la FDA entre 2010 y 2016. Estos aportes son más significativos que los que se habían estimado anteriormente, y demuestran que sin las contribuciones de los NIH no habrían NMEs, ya que la industria farmacéutica no invierte mucho en investigación básica.

1. Cleary EG, Beierlein JM, Khanuja NS, McNamee LA. Contribution of NIH funding to new drug approvals. *PNAS* 2018; 115 (10): 2329-2334.

**¿Cómo describir mejor la medicina de precisión más allá de su utilización en oncología? Es complicado** (*How best to describe precision medicine beyond oncology? 'It's complicated*).

Alaric Dearment

MedCityNews, 21 de julio de 2019

<https://medcitynews.com/2019/07/how-best-to-describe-precision-medicine-beyond-oncology-its-complicated/?rf=1>

Traducido por Salud y Fármacos

Hace más de una década, el autor de ciencia ficción William Gibson dijo: "El futuro está aquí, simplemente no está distribuido de manera uniforme". Es imposible saber exactamente qué pasó por su mente cuando dijo eso, pero esta declaración podría ser fácilmente aplicada al campo de la medicina de precisión.

Gran parte del interés en la medicina de precisión, que implica tener en cuenta la genética, el entorno y el estilo de vida de cada paciente, se ha centrado en los cánceres, especialmente con el aumento de la secuenciación de próxima generación (next-generation sequencing NGS) y los medicamentos que se dirigen a biomarcadores específicos.

La medicina de precisión también se ha desarrollado en la oftalmología, neurología, reumatología y neumología. Pero mientras que el progreso de la medicina de precisión en oncología está bien establecido, se ha desarrollado menos en para otras patologías e incluso entre ellas también hay diferencias.

El Dr. Geoffrey Chupp, profesor de medicina de la Universidad de Yale y director del Centro de Yale para el Asma y Enfermedades de Vías Aéreas dijo en una entrevista telefónica, en referencia a cómo se está desarrollando la medicina de precisión en neumología "Está muy por detrás de la oncología".

En el otro extremo del continuo se encuentra la oftalmología.

"La oftalmología ha estado realmente a la vanguardia de la investigación genética. Se han identificado más de 260 genes con el desarrollo de enfermedades retinianas hereditarias", dijo en una entrevista telefónica el Dr. Bradley Straatsma, profesor emérito de medicina de la Universidad de California en Los Ángeles.

Como ejemplo notable señaló que la FDA había aprobado en diciembre de 2017 la terapia génica Luxturna (voretigene neparvovec-rzyl) de Spark Therapeutics, para la distrofia retiniana asociada a la mutación bialélica RPE65. El potencial del desarrollo de terapia génica de precisión de Spark es tal que Roche anunció planes para adquirir Spark por US\$4.800 millones en febrero.

Straatsma anotó que también se está trabajando en terapias genéticas para otras enfermedades de la retina. Spark, por ejemplo, tiene una terapia génica en Fase I / II de desarrollo para la coroideremia, así como otra en etapa de descubrimiento para la enfermedad de Stargardt: ambas enfermedades son trastornos oculares hereditarios. Otra compañía, Nightstar Therapeutics, tiene terapias genéticas para la coroideremia y la retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X. Biogen gastó alrededor de US\$800 millones para completar la adquisición de Nightstar en junio.

Si bien los cánceres y las enfermedades oculares hereditarias no podrían ser más diferentes entre sí, tienen una característica común que los hace particularmente susceptibles a la medicina de precisión: en ambas enfermedades hay mutaciones específicas que desempeñan un papel destacado en la enfermedad. Esa es la clave para entender dónde la medicina de precisión puede aportar beneficios más fácilmente, y dónde será más complicado utilizarla de forma exitosa.

"Lo más probable es que la medicina de precisión funcione bastante bien en enfermedades monogénicas", dijo el Dr. Tudor Oprea, profesor de medicina de la Universidad de Nuevo México, en una entrevista telefónica. Monogénico significa enfermedades que se deben a la presencia de un solo gen defectuoso. "Hay aplicaciones terapéuticas claras que ya están disponibles, y me atrevería a decir que es lo más cercano a la medicina de precisión que se puede obtener".

Un ejemplo que Oprea citó fue el gen SMN1 en la atrofia muscular espinal. El mes pasado, la FDA aprobó el Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi) de Novartis, una terapia génica que aporta una copia funcional del gen SMN1.

Pero ¿qué pasa con las enfermedades en las que hay algo más que una mutación genética en juego? En esos casos, no es tan simple.

"Cuando se trata de enfermedades complejas y multifactoriales donde la dieta, el microbioma y el medio ambiente juegan un papel importante, la medicina de precisión le queda un largo camino para recorrer", dijo.

Parte del trabajo de Oprea se ha centrado en el "genoma oscuro" (dark genome), un término que se refiere a proteínas poco estudiadas. Este mes publicó un artículo sobre el genoma oscuro y sus implicaciones para la medicina de precisión en la revista Mammalian Genome, un resumen que apunta a varios genes oscuros: LRR10, que tiene un papel en la miocardiopatía dilatada; HSF2BP, en enfermedad coronaria; y ELFN1, en el trastorno por déficit de atención por hiperactividad. Pero la capacidad de medicar estas mutaciones en el contexto de la medicina de precisión está lejos, dijo Oprea.

La neumología es otro buen ejemplo en donde la medicina de precisión no es muy fácil de aplicar. Por un lado, señaló Chupp, hay enfermedades como la fibrosis quística, que tiene mutaciones específicas y es tratable con medicamentos como Kalydeco (ivacaftor) de Vertex Pharmaceuticals. Pero, en general, las enfermedades pulmonares son enfermedades inflamatorias complejas causadas por múltiples anomalías genéticas y ambientales. "Entonces es difícil utilizar la medicina de precisión", dijo Chupp.

Pero eso no significa que no se estén haciendo esfuerzos, por ejemplo, en asma, fibrosis pulmonar y enfermedad vascular pulmonar. Sin embargo, la incursión de la medicina de precisión en el enfisema es lenta, según Chupp. La razón de que se haya aplicado poco al enfisema es porque se trata de una enfermedad relacionada con el tabaquismo donde hay mucho daño estructural. Esto impide el desarrollo de terapias específicas que no sean los inhaladores tradicionales que evitan la progresión de

la enfermedad, y es difícil identificar los diferentes tipos de enfisema desde un punto de vista inmunológico.

Chupp y otro colega publicaron un artículo en la edición de este mes del *Journal of Allergy and Clinical Immunology* que analizó diferentes fenotipos y endotipos del asma en adultos. Estos incluyeron asma alérgica de inicio temprano; asma alérgica remodelada de moderada a severa e inicio temprano; asma eosinofílica de inicio tardío no alérgica; y asma no alérgica no eosinofílica de inicio tardío. Pero aún queda mucho por hacer en las enfermedades pulmonares, dijo, señalando dos cosas que deben suceder.

"Una es que necesitamos revisar y analizar las bases de datos que se han generado a partir de estudios financiados con fondos públicos de los Institutos Nacionales de Salud y otros países de Europa, que incluyen a grandes cohortes de pacientes y continen una gran cantidad de información clínica y genética", dijo. "Lo segundo es que se deben realizar estudios grandes, basados en población, que sean incluso más grandes y más colaborativos a escala poblacional que los que hemos hecho en el pasado".

Chupp comparó el estado actual de esta investigación con lo que ha hecho el Instituto Nacional del Cáncer de los NIH. Si un paciente tiene cáncer de próstata, por ejemplo, puede encontrar un ensayo clínico allí mismo.

"No tenemos eso para las enfermedades pulmonares crónicas", dijo. "Se necesitará un cambio sísmico en la forma en que operamos más allá del cáncer, pero creo que debería haber un ensayo clínico nacional o un instituto dedicado a estas enfermedades".

Otro desafío es la escalabilidad (o capacidad para aplicarse a poblaciones grandes), dijo Catherine Brownstein, investigadora del Hospital de Niños de la Universidad de Harvard de Boston, que se especializa en enfermedades raras y huérfanas, incluyendo las enfermedades psiquiátricas. Incluso cuando se realizan pruebas genéticas, los resultados no siempre se tienen en cuenta adecuadamente.

"Hemos visto que muchas veces se administran medicamentos que causan un evento adverso a una familia, y se habían hecho las pruebas, pero se enterraron para que no se pudiera actuar en base a sus resultados-, es realmente frustrante", Brownstein dijo en una entrevista telefónica.

Mientras que el avance de la medicina de precisión en el ámbito no oncológico enfrenta ciertos desafíos específicos para esas enfermedades, hay un desafío común: el reembolso.

"En cualquier sistema de salud, el desafío clave para la implementación real en la práctica clínica es el reembolso", dijo Aurelie Deleforge, consultora de Bionest Partners de Nueva York, en una entrevista telefónica. "Históricamente, los financiadores no pensaban en las pruebas diagnósticas porque las que existían eran muy baratas, por ejemplo, US\$30 para una prueba de inmunohistoquímica. Pero ahora el NGS cuesta alrededor de US\$1.000".

La directora gerente de Bionest, Rachel Laing, hizo eco a los comentarios de Deleforge. "Tendremos que resolver asuntos

relacionados con el manejo de cosas como los diagnósticos complementarios, los precios y cómo garantizar el acceso", dijo en la misma entrevista.

Otro desafío en el avance de la medicina de precisión es el puro conocimiento humano.

"Cuando se trata de cosas como [el sistema nervioso central] y otras áreas terapéuticas, todavía hay mucho que no sabemos sobre la evolución de la enfermedad y lo que la está impulsando", dijo Rachel Laing, consultora de la consultora Bionest Partners, en un entrevista por teléfono."

El desafío más importante podría ser el dinero. En oncología, la inversión ha seguido a la ciencia. Por ejemplo, la mayoría de las inversiones y éxitos en las ciencias de la salud están en el campo de la oncología, escribió Jon Norris, Director Gerente de Silicon Valley Bank, en un correo electrónico. Entre las pruebas diagnósticas y otras herramientas relacionadas - el área más relevante para la medicina de precisión- la oncología sigue jugando un papel importante. En los últimos nueve meses, tres de las cuatro ofertas públicas iniciales de compañías que producen pruebas para el diagnóstico y otras herramientas relacionadas fueron de compañías que trabajan en el área de la oncología: Guardant Health, Personalis y Adaptive Biotechnologies.

"El dinero habla", escribió Norris. "Los mercados son grandes y la mayoría de las veces se establecen acuerdos sobre las terapias y su reembolso. Esto lo convierte en un área fértil para la inversión que tienen riesgo".

### **Aprobado el tercer medicamento contra la tuberculosis en más de medio siglo**

Shailly Gupta

*Médicos Sin Fronteras*, 9 de septiembre de 2019

<https://www.msf.es/actualidad/aprobado-tercer-medicamento-la-tuberculosis-mas-medio-siglo>

La FDA ha aprobado un régimen combinado que incluye un nuevo medicamento, la pretomanida, para el tratamiento de la tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos (TB-XDR). La pretomanida es el tercer nuevo fármaco para la tuberculosis en más de medio siglo y el primero desarrollado como parte de un régimen de tratamiento listo para su uso. La aprobación de la pretomanida supone otra herramienta poderosa con la que hacer frente a formas de tuberculosis resistentes a los fármacos que son difíciles de tratar.

Médicos Sin Fronteras (MSF) acoge positivamente este paso y subraya que el medicamento debe ser asequible para todos los pacientes que lo requieren, especialmente teniendo en cuenta las importantes aportaciones que contribuyentes y filántropos han realizado para su desarrollo.

El régimen de tres medicamentos (BPAL: bedaquilina + pretomanida + dosis altas de linezolid) fue aprobado por la FDA el pasado 14 de agosto para pacientes adultos con TB- XDR, con una intolerancia al tratamiento, o tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos o intolerante al tratamiento.

El nuevo régimen podría acortar drásticamente la duración del tratamiento a seis meses, reducir en gran medida la cantidad de píldoras requeridas, y ayudar a aumentar las tasas de curación de la TB-XDR a partir de la cifra ínfima del 34%.

Aunque el nuevo régimen será más corto y sencillo de administrar, el optimismo en torno al BPaL se contrarresta con la necesidad de un seguimiento intensivo de los efectos secundarios por las altas dosis que se necesitan de linezolid. Para ello, MSF y TB Alliance están realizando sendos ensayos clínicos para evaluar más a fondo los regímenes que contienen pretomanida, para tratar de identificar futuras opciones de tratamiento más seguras.

### Régimen de tratamiento muy duro

"El tratamiento de la TB- XDR ha sido terrible desde que se identificó esta forma de la enfermedad", explica Jay Achar, especialista en enfermedades infecciosas y asesor médico sobre tuberculosis de MSF. "Tener acceso a regímenes de tratamiento efectivos dará a las personas la esperanza de una cura, y los programas de ayuda limitarán la transmisión de esta bacteria mortal. A pesar de que aún se necesitan regímenes más seguros y simplificados, la duración más corta del tratamiento de este nuevo régimen es un paso importante en la dirección correcta".

La pretomanida fue desarrollada por TB Alliance, una organización sin ánimo de lucro financiada por países como Australia, Alemania, Reino Unido y EE UU, entre otros, y contribuciones de organizaciones filantrópicas con la expectativa de que la organización se mantenga fiel a su misión consagrada "al descubrimiento, desarrollo y suministro de mejores y más asequibles medicamentos contra la tuberculosis, de acción más rápida, y que estén disponibles para quienes los necesitan".

Así mismo, TB Alliance puede recibir un bono de revisión de prioridad de enfermedades tropicales (PRV1, por sus siglas en inglés), que podría vender por una cantidad sustancial. Los PRV se han vendidos con anterioridad en cifras que oscilan entre los 61 y 320 millones de euros. MSF insta a TB Alliance a emplear esta gratificación financiera para garantizar que se registre el medicamento y esté disponible rápidamente y a un precio asequible.

"Este régimen con pretomanida podría salvar la vida de pacientes con TB-XDR, pero todavía no es momento de celebraciones", afirma Sharonann Lynch, asesora de políticas sobre VIH y TB de la Campaña de Acceso de MSF. "La aprobación de este nuevo régimen por parte de la FDA estadounidense constituye solo el primer paso. Ahora necesitamos que la pretomanida esté registrada y a disposición por un precio asequible en todos los países, priorizando a aquellos con las mayores cargas de tuberculosis".

En abril, TB Alliance otorgó la primera licencia para fabricar, registrar y suministrar la pretomanida a la farmacéutica estadounidense Mylan. Hasta ahora, ninguna de las dos ha hecho público el precio de la pretomanida. Hay estimaciones que calculan que las versiones genéricas de este medicamento podrían producirse y venderse (obteniendo beneficios) por entre 0,33 y 1 euro por día.

Los precios globales más bajos para los otros dos medicamentos incluidos en el régimen: la bedaquilina y el linezolid, ya están en alrededor de 2,7 euros día. Los pacientes que necesitan este régimen de tratamiento tendrían que tomarlo durante seis meses, lo que supone un coste total de 500 euros, sin considerar el precio adicional de la pretomanida.

MSF ha pedido que el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos no supere los 456 euros por persona por curso de tratamiento completo. Sin embargo, cuatro meses después, ni Mylan ni TB Alliance han hecho público el acuerdo de licencia, a pesar de los llamamientos de la sociedad civil a favor de la transparencia sobre los términos y condiciones que finalmente afectarán al acceso de los pacientes a este medicamento a nivel mundial.

Se espera que Mylan introduzca la pretomanida en el mercado en enero de 2020. No obstante, dependerá de las directrices de la Organización Mundial de la Salud sobre el uso del medicamento y de la solicitud de registro de Mylan en países con mayor prevalencia de tuberculosis resistente a los medicamentos.

"TB Alliance y Mylan no deben desaprovechar esta oportunidad y cumplir con el mandato de TB Alliance de brindar un tratamiento asequible, razón por la cual recibieron el apoyo de Gobiernos y fondos filantrópicos para el desarrollo de la pretomanida y esta combinación de fármacos. Así mismo, deben proporcionar el medicamento a un precio asequible, porque cuando se trata de personas con formas resistentes de tuberculosis estamos ante una cuestión de vida o muerte", concluye Lynch.

**Nota.** Bajo el programa de bonos de revisión de prioridad para enfermedades olvidadas, cuando la FDA aprueba un producto elegible para enfermedades olvidadas (sea medicamento o vacuna) el desarrollador recibe un PRV. Este se puede usar para acelerar la revisión por parte de la FDA de cualquiera de los medicamentos o vacunas del desarrollador. Como alternativa, el desarrollador puede optar por vender su bono a otra entidad. En anteriores ocasiones, este bono ha alcanzado un precio de hasta 320 millones de euros.

Según la OMS, en 2016 se estimaba que había unos 490.000 casos nuevos en el mundo de tuberculosis resistentes a múltiples medicinas. En 2017, diez millones de personas se contagiaron de tuberculosis y 1,6 millones fallecieron por esta enfermedad.

La FDA agregó que los efectos secundarios más comunes observados en el tratamiento con pretomanida, suministrada oralmente junto a la bedaquilina y la linezolid, es neuropatía periférica, acné, anemia, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, aumento de las enzimas del hígado y diarrea, entre otros.

**Delegados, la sociedad civil y los académicos discuten y exigen un mayor compromiso con la innovación en el tratamiento de la tuberculosis** (*Delegates, civil society and academia discuss and demand further commitments towards innovation in tuberculosis*)

South Center  
Southnews, 2019, número 272

<https://us5.campaign-archive.com/?u=fa9cf38799136b5660f367ba6&id=2e9e7fcf29>

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las enfermedades más letales y es la más mortífera para las personas que viven con VIH, lo que hace de ella una importante carga de morbilidad, en particular para los países en desarrollo. A pesar de ello, la investigación y la innovación son insuficientes, y suele haber problemas de asequibilidad y disponibilidad a la hora de acceder a los productos sanitarios existentes. Casi un año después de la adopción de la histórica Declaración política de la reunión de alto nivel de las Naciones Unidas para poner fin a la TB, la Misión Permanente de Sudáfrica organizó un acto para debatir el camino que debe seguirse para favorecer la innovación y la investigación contra la TB. El acto se celebró en Ginebra el 13 de junio de 2019 y contó con el apoyo del Centro del Sur, La Unión, Medicines Patent Pool (MPP), Médicos Sin Fronteras (MSF) y su Campaña de Acceso a Medicamentos, la Alianza Alto a la Tuberculosis y el Treatment Action Group (TAG).

[Ver el documento completo en inglés en el enlace que aparece en el encabezado.](#)

### El NICE y el NHS pilotarán un modelo innovador para luchar contra las AMR

M. R. Madrid

*ElGlobal.net*, 12 de julio de 2019

<https://www.elglobal.es/industria-farmaceutica/reino-unido-adelantara-el-pago-de-antibioticos-para-potenciar-la-i-d-JL2184694>

Reino Unido ha vuelto a demostrar que se sitúa a la cabeza en su lucha contra la resistencia antimicrobiana. Y lo hace esta vez con la puesta en marcha de un plan piloto que busca potenciar la investigación y desarrollo por parte de las compañías de nuevos antibióticos. Para ello, el Instituto Nacional de Excelencia en Salud (NICE) y el NHS ponen en marcha el primer modelo de pago de estilo de “suscripción” del mundo con el objetivo de asegurar la rentabilidad de las innovaciones que llegan en este campo.

En concreto, con este nuevo modelo se pagará por adelantado a las compañías farmacéuticas el acceso a los medicamentos en función de su utilidad para el NHS. “Esto hará que sea más atractivo para las empresas invertir los aproximadamente 1.000 millones de libras que cuesta desarrollar un nuevo medicamento, ya que pueden estar seguros de que recibirán un pago por el antibiótico, aunque se pueda almacenar para reservas”, ha explicado la autoridad sanitaria británica a través de un comunicado. Actualmente, a las compañías farmacéuticas se les paga por el volumen de antibióticos vendidos. El nuevo esquema serviría también para animar la I+D privada en un momento en el que el consumo se está viendo frenado por las políticas del NHS para fomentar un uso racional de los antibióticos.

“No hay mayor amenaza para la salud global que las infecciones resistentes a los antibióticos; sin embargo, no se han descubierto nuevas clases importantes de estos medicamentos desde la década de los 80”, ha asegurado el secretario de Salud y Asistencia Social, Matt Hancock. El objetivo principal que se marca su administración no es otro, ha dicho, que luchar contra “las superbacterias”.

Por su parte, la ministra de Salud británica, Nicola Blackwood, ha apuntado a la importancia de un proyecto al que, dijo, deberían adherirse el resto de los países. “Este proyecto es un paso importante, pero solo abordará la problemática global si otros países hacen lo mismo, por eso queremos involucrar a tantos como sea posible y compartir nuestro aprendizaje de este trabajo”, ha apuntado.

### Apoyo de la industria

El anuncio de este nuevo modelo innovador ha sido muy bien acogido por la patronal de la industria innovadora británica (ABPI, por sus siglas en inglés). “El anuncio es un ejemplo de cómo el Reino Unido puede liderar al mundo en esta lucha y esperamos que nos acerque más a solucionar los problemas que han obstaculizado la inversión en la investigación de antibióticos durante tanto tiempo”, ha explicado Sheuli Porkess, director ejecutivo de Investigación, Medicina e Innovación de la ABPI. “Nuestros miembros están listos para comenzar —ha puntualizado Porkess—, y cuanto antes tengamos este piloto en funcionamiento, antes podremos aplicar lo que encontremos a otros antimicrobianos en desarrollo”.

El anuncio de este nuevo modelo supone un paso más dentro del plan de acción nacional puesto en marcha en enero por el Gobierno británico —AMR 2040— que busca dar respuesta a esta amenaza global.

De hecho, para 2050, si no se adoptan medidas, hasta 10 millones de personas podrían perder la vida cada año a causa de las resistencias antimicrobianas. Además, la economía corre el riesgo de hundirse a un nivel “catastrófico”, como ocurrió en la crisis de 2008, empujando a 24 millones de ciudadanos a la pobreza extrema, tal y como apunta un informe reciente de Naciones Unidas elaborado junto a varias agencias internacionales y expertos.

**No más tratamientos yo también. Los medicamentos nuevos deberían ofrecer algo mejor a los sujetos de investigación de los ensayos clínicos** (*Enough with the me-too drugs. New treatments should be worthy of the people who invest their lives in clinical trials*)

Gail McIntyre

*Statnews*, 4 de septiembre de 2019

<https://www.statnews.com/2019/09/04/me-too-drugs-cancer-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

Al igual que muchas personas que se inician en la industria biotecnológica, yo quería contribuir a la vida de la gente desarrollando terapias que cambian su vida. Pero estoy decepcionada porque creo que hay demasiadas empresas que están impulsando la investigación clínica con medicamentos mediocres y los medicamentos “imitadores” (también conocidos como “me too”), donde tienen muchas probabilidades de fracasar.

Los ensayos clínicos son algo más que una forma de probar nuevas terapias. Ofrecen a las personas muy enfermas esperanza y la oportunidad de pasar más tiempo con sus seres queridos. Últimamente, el proceso de desarrollo de medicamentos se ha convertido en un ejercicio de imitación (“me-tooism”), a

expensas de los pacientes. Es hora de volver a centrarnos en los que más importan.

Durante un panel de discusión reciente, Richard Pazdur, quien dirige el Centro de Excelencia en Oncología de la FDA, pidió a las empresas que reevalúen el proceso de sus ensayos clínicos. Criticó legítimamente los repetidos intentos de la industria de seguir testando el mismo enfoque para una indicación después de que haya fracasado varias veces.

Pazdur usó el ejemplo de los inhibidores de punto de control (medicamentos que se dirigen a PD-1 o PD-L1) para el mieloma múltiple. Tres estudios recientes se llevaron a cabo casi al mismo tiempo, y aunque estaban bien controlados y bien administrados y tenían comités de revisión de seguridad de datos, no se necesitaban múltiples estudios con resultados negativos, dijo.

No hay duda de que replicar estudios tiene valor, pero en este caso la industria estaba duplicando el daño a los pacientes, ya que los tres estudios mostraron disminuciones en la supervivencia general.

Este problema no se limita al mieloma múltiple.

Con seis inhibidores de punto de control en el mercado, ¿será que los pacientes y sus médicos realmente necesitan más de lo mismo? Si bien estos medicamentos son transformadores para algunos, no ayudan a la mayoría de las personas que los consumen. Además, su uso suele ir acompañado de efectos secundarios graves. A pesar de esto, el Instituto de Investigación del Cáncer estima que actualmente se están realizando 2.250 ensayos clínicos para los agentes PD-1 o PD-L1, 748 ensayos más que hace poco más de un año.

¿Es esto realmente lo mejor que los podemos hacer o a lo que debemos aspirar? Cuando las personas se inscriben en ensayos clínicos sobre el cáncer, ponen sus vidas en nuestras manos. Muchos sufren una enfermedad avanzada y recurren a un ensayo clínico en busca de esperanza y posible curación. Sin embargo, como industria, estamos compitiendo para que se prueben en estos pacientes medicamentos con toxicidad significativa, a veces basados en datos preclínicos marginales.

Pazdur dijo que los pacientes no pertenecen a las empresas. El tiene razón. Son personas que apuestan por la oportunidad de recuperarse, o al menos de tener más tiempo con sus familias con una calidad de vida razonable. Deberíamos tratar a los pacientes que se ofrecen como voluntarios para ensayos clínicos de la misma manera que trataríamos a nuestras madres o esposos o a los mejores amigos.

Pazdur pidió a las empresas que sean más eficientes, colaborando, compartiendo datos y realizando ensayos plataforma. Algunas compañías biofarmacéuticas están tratando de hacer esto, pero la industria tiene un largo camino que recorrer. Deberíamos postergar la investigación clínica con medicamentos hasta tener una comprensión sólida de la biología de la enfermedad y evidencia sustancial de que un medicamento tiene el potencial de mejorar realmente la vida.

Esto significa repensar lo que es un perfil de toxicidad aceptable para un medicamento contra el cáncer y rechazar que sentirse

horriblemente enfermo durante el tratamiento del cáncer es normal. La industria farmacéutica ha gastado más dinero en desarrollar más medicamentos oncológicos en los últimos años que nunca, sin embargo, no hemos logrado avances significativos en el suministro de terapias contra el cáncer ampliamente eficaces con toxicidad limitada. Se sabe que el tratamiento oncológico efectivo implicará combinaciones de medicamentos. Necesitamos identificar aquellas combinaciones que ofrezcan un riesgo apropiado para el beneficio esperado y permitan tener una calidad de vida razonable.

Para desarrollar medicamentos eficaces contra el cáncer que sean bien tolerados, debemos reducir la velocidad e invertir el tiempo y dinero en estudiar las primeras etapas de la biología del cáncer, así como en estudios preclínicos y etapas tempranas de ensayos clínicos, idealmente aprovechando biomarcadores clave para medir con precisión el efecto de los medicamentos e identificar a los que responden, con el fin de evaluar si realmente vale la pena impulsar el medicamento para que se teste en ensayos de etapas avanzadas en poblaciones más grandes. A lo largo del proceso, cada compañía que realice ensayos clínicos con medicamentos debe preguntarse: ¿le daría este medicamento a un ser querido?

Al elevar el listón, podemos dar a los pacientes oncológicos nuevos medicamentos que les aporten más tiempo con sus familiares y amigos sin efectos secundarios debilitantes. Se lo debemos a los millones de personas diagnosticadas con cáncer que están buscando ensayos clínicos como su última esperanza. Y no debemos aceptar nada menos.

Pazdur advirtió que él y la FDA no están satisfechos con la situación actual de la industria biofarmacéutica. Tenemos que tomar en serio esta reprimenda, reevaluar seriamente nuestros procesos y, una vez más, poner a los pacientes en el centro de los ensayos clínicos.

**En las últimas décadas, ha aumentado mucho el número de productos oncológicos aprobados en EE UU** (*Cancer drug approvals in the U.S. have surged over the past few decades*)

Ed Silverman

Statnews, 5 de septiembre de 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/09/05/cancer-drug-approvals-fda/>

Traducido por Salud y Fármacos

Reflejando el esfuerzo cada vez más intenso para conquistar el cáncer, la proporción de los nuevos tratamientos aprobados por la FDA que son oncológicos aumentó en la última década, alcanzando el 27% de todas las autorizaciones de comercialización en comparación con solo el 4% durante la década de 1980, según un nuevo análisis.

Entre 2010 y 2018, la FDA aprobó más terapias oncológicas que antibióticos y medicamentos utilizados para tratar trastornos del sistema nervioso central y enfermedades cardiovasculares, que son categorías terapéuticas importantes. De hecho, las aprobaciones de medicamentos antiinfecciosos y cardiovasculares disminuyeron notablemente, mientras que las aprobaciones de medicamentos para el sistema nervioso central se mantuvieron estables. En total, la FDA aprobó 126 medicamentos contra el cáncer durante ese tiempo.

"Nuevos enfoques de desarrollo ayudaron a impulsar el aumento de los productos oncológicos nuevos, incluyendo las mejoras en el diseño de ensayos clínicos, nuevas presentaciones de medicamentos y el uso de indicadores de impacto nuevos y validados", explicó Joseph DiMasi, profesor asociado de investigación y director de análisis económico en el Tufts Center for the Study of Drug Development, que realizó el análisis.

Los hallazgos no son sorprendentes, dado el interés sostenido en la lucha contra el cáncer y el consiguiente aumento de las inversiones de la industria farmacéutica en este campo. El interés ha aumentado por el éxito de muchas inmunoterapias, que aprovechan el sistema inmunitario del propio cuerpo para vencer a las células cancerosas, en la lucha contra varios tipos de cáncer.

Al mismo tiempo, la FDA ha estado respondiendo no solo a los avances en la ciencia, sino a la presión de los pacientes y legisladores para aumentar la tasa y el número real de aprobaciones.

Las tasas de aprobación de medicamentos para combatir tumores sólidos aumentaron de 1,6 por año entre 1999 y 2003 a 6,6 por año entre 2014 y 2018. Las aprobaciones de medicamentos contra el cáncer hematológico también aumentaron, aunque solo más recientemente, de 2,6 por año entre 2009 y 2013 a 4,2 por año desde entonces.

Visto de otra manera, la tasa de aprobación anual promedio de medicamentos oncológicos fue de 6,3, con 3,7 aprobaciones para cánceres de tumor sólido y 2,6 para cánceres hematológicos, según Tufts. Vale la pena notar que, durante los 20 años analizados, el 45% de las aprobaciones de tumores sólidos y el 40% de los medicamentos contra cánceres hematológicos ocurrieron en los últimos cinco años.

Mientras tanto, la duración media del periodo de desarrollo clínico hasta lograr la aprobación de los medicamentos contra el cáncer en comparación con otros medicamentos varió considerablemente, aunque ha estado disminuyendo. La diferencia en el tiempo fue tan alta como 21%, o 1,4 años más, de 2004 a 2008, a 7%, o seis meses menos, entre 2014 y 2018.

El tiempo medio de desarrollo clínico para los medicamentos contra el cáncer aumentó de un mínimo de 6,9 años entre 1993 y 2003 a un máximo de 8,2 años entre 2004 y 2008, pero cayó a 6,9 años desde 2014.

**Nota de Salud y Fármacos:** Como bien saben los lectores del Boletín Fármacos, los mismos oncólogos están perocupados porque los nuevos medicamentos contra el cáncer aportan pocos beneficios a los pacientes oncológicos, en términos de supervivencia media, y por sus altos precios. Se están buscando nuevas formas de valorar la innovación en oncología.

## Prescripción

**Antibióticos. El uso de antibióticos en bebés prematuros tiene efectos duraderos y potencialmente dañinos. Resistencia a los medicamentos, persisten bacterias no saludables en el microbioma intestinal** (*Use of antibiotics in preemies has lasting, potentially harmful effects. Drug resistance, unhealthy bacteria persist in gut microbiome*)

Tamara Bhandari

Washington University, School of Medicine at St Louis,  
September 9, 2019

<https://medicine.wustl.edu/news/antibiotics-in-preemies-has-lasting-potentially-harmful-effects/>

Traducido por Salud y Fármacos

Casi todos los bebés prematuros reciben antibióticos en sus primeras semanas de vida para evitar o tratar infecciones bacterianas potencialmente mortales. Dichos medicamentos salvan vidas, pero según una investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington en St. Louis, también causan daños colaterales duraderos a las comunidades microbianas en desarrollo en los tractos intestinales de los bebés.

Las consecuencias de la exposición temprana a los antibióticos permanecen un año y medio después de que los bebés hayan abandonado la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), mostró el estudio. En comparación con los bebés sanos, nacidos a término que se incluyeron en el estudio y que no habían recibido antibióticos, los microbiomas prematuros contenían más bacterias asociadas con la enfermedad, menos especies relacionadas con la buena salud y más bacterias capaces de resistir a los antibióticos.

Los hallazgos, publicados el 9 de septiembre en Nature Microbiology, sugieren que el uso de antibióticos en bebés prematuros debe adaptarse cuidadosamente para minimizar su efecto en el microbioma intestinal, y que hacerlo podría reducir el riesgo de problemas de salud más adelante en la vida.

"El tipo de microbios con mayor probabilidad de sobrevivir al tratamiento con antibióticos no son los que normalmente asociamos con un intestino sano", dijo el autor principal Gautam Dantas, PhD, profesor de patología e inmunología, microbiología molecular e ingeniería biomédica. "La composición de su microbioma intestinal está establecida más o menos a los tres años, y luego se mantiene bastante estable. Entonces, si los microbios no saludables se afianzan temprano en la vida, podrían quedarse por mucho tiempo. Una o dos rondas de antibióticos en las primeras dos semanas de vida podrían seguir siendo importantes cuando la persona tenga 40 años".

Los microbiomas intestinales sanos se han relacionado con un menor riesgo de una variedad de trastornos inmunes y metabólicos, que incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, alergias, obesidad y diabetes. Los investigadores ya sabían que los antibióticos afectan la comunidad microbiana intestinal, en niños y adultos, de maneras que pueden ser dañinas. Lo que no sabían era cuánto duraba su efecto.

Para saber si los microbiomas de los bebés prematuros se recuperan con el tiempo, Dantas y sus colegas, incluido el primer autor Andrew Gasparini, PhD, que era un estudiante graduado en el momento en que se realizó el estudio, y los coautores Phillip I. Tarr, MD, Melvin E Carnahan, profesora de pediatría, y

Barbara Warner, MD, directora de la División de Medicina del Recién Nacido, analizaron 437 muestras fecales de 58 bebés, desde el nacimiento hasta los 21 meses. Cuarenta y uno de los bebés nacieron alrededor de 2 meses y medio prematuros, y el resto nació a término.

Todos los bebés prematuros habían sido tratados con antibióticos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Nueve recibieron solo un tratamiento, y los otros 32 recibieron un promedio de ocho tratamientos y pasaron aproximadamente la mitad de su tiempo en la UCIN en tratamiento con antibióticos. Ninguno de los bebés a término había recibido antibióticos.

Los investigadores descubrieron que los bebés prematuros que habían recibido un tratamiento intensivo con antibióticos portaban significativamente más bacterias resistentes a los medicamentos en sus microbiomas intestinales a los 21 meses de edad que los bebés prematuros que habían recibido solo un ciclo de antibióticos, o que los recién nacidos a término que no habían recibido antibióticos. La presencia de bacterias resistentes a los medicamentos no necesariamente causó problemas inmediatos para los bebés porque la mayoría de las bacterias intestinales son inofensivas, siempre y cuando permanezcan en el intestino. Pero los microbios intestinales a veces escapan del intestino y viajan al torrente sanguíneo, el tracto urinario u otras partes del cuerpo. Cuando lo hacen, la resistencia a los medicamentos puede hacer que las infecciones resultantes sean muy difíciles de tratar.

Además, al cultivar las bacterias de las muestras fecales tomadas con una separación de ocho a 10 meses, los investigadores descubrieron que las cepas resistentes a los medicamentos presentes en los bebés mayores eran las mismas que se habían establecido desde el principio.

"No eran microbios similares, eran los mismos microbios, lo mejor que podíamos decir", dijo Dantas. "Habíamos abierto una puerta para estos primeros invasores al darles antibióticos, y una vez dentro, no dejaban que nadie los expulsara. Y aunque no demostramos que estos microbios específicos hubieran causado enfermedades en nuestros hijos, este es exactamente el tipo de bacterias que causan infecciones del tracto urinario y del torrente sanguíneo y otros problemas. Entonces, tienes una situación en la que los microbios potencialmente patógenos se están estableciendo temprano en la vida y se quedan".

Otros estudios mostraron que todos los bebés desarrollaron microbiomas diversos a los 21 meses de edad, una buena señal ya que la falta de diversidad microbiana se asocia con trastornos inmunes y metabólicos en niños y adultos. Pero los bebés prematuros que recibieron muchos tratamientos desarrollaron diversos microbiomas más lentamente que los bebés prematuros tratados levemente y los recién nacidos a término. Además, la composición de las comunidades microbianas intestinales era diferente, ya que los bebés prematuros muy tratados tenían menos grupos saludables de bacterias, como las Bifidobacteriaceae, y tipos menos saludables, como las Proteobacterias.

Estos descubrimientos ya han llevado a Warner, que se ocupa de bebés prematuros en la UCIN en el Hospital de Niños de St. Louis, y a sus compañeros neonatólogos a reducir el uso de antibióticos.

"Ahora ya no decimos: 'Comencemos con antibióticos porque es mejor prevenir que curar'", dijo Warner. "Ahora sabemos que existe el riesgo de seleccionar organismos que pueden persistir y generar un riesgo para la salud en la infancia y en la vida adulta". Por lo tanto, somos mucho más juiciosos al iniciar el uso de antibióticos, y cuando comenzamos a tratar bebés con antibióticos, los retiramos tan pronto como se eliminan las bacterias. Todavía tenemos que usar antibióticos, no hay duda de que salvan vidas, pero hemos podido reducir el uso de antibióticos significativamente sin aumentar los resultados adversos para los niños".

Fuente: Gasparrini AJ, Wang B, Sun X, Kennedy EA, Hernandez-Leyva A, Ndao IM, Tarr PI, Warner BB, Dantas G. Metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome persist long after discharge. *Nature Microbiology*. Sept. 9, 2019. DOI: 10.1038/s41564-019-0550-2

### Dolutegravir. La OMS recomienda dolutegravir para tratar el VIH en mujeres embarazadas

Sandra Pulido

*El Global*, 26 de julio de 2019

<https://www.elglobal.es/newsletters/gaceta-medica/la-oms-recomienda-dolutegravir-para-tratar-el-vih-en-mujeres-embarazadas-DX2198775>

La OMS recomienda el uso de dolutegravir (Tivicay, GSK) como tratamiento recomendado en primera y segunda línea para todas las poblaciones, incluyendo las mujeres embarazadas y en edad fértil. Estas nuevas recomendaciones se deben a los resultados presentados en la Conferencia Anual de la Sociedad Internacional del Sida (IAS, por sus siglas en inglés), celebrada en México,

Nuevos datos del estudio Tsepamo han concluido que este tratamiento antirretroviral (TAR) tiene menos riesgo de defectos del tubo neural para el feto que el observado en investigaciones anteriores. Tal y como ha comunicado la OMS, los estudios iniciales señalaron una posible relación entre dolutegravir y los defectos del tubo neural (defectos congénitos del cerebro y la médula espinal, tales como la espina bífida) en bebés de mujeres que tomaban el fármaco en el momento de la concepción.

Saltó la alerta en mayo de 2018, en el transcurso de un estudio realizado en Botswana en el que se observaron cuatro casos de defectos del tubo neural entre 426 mujeres que se habían quedado embarazadas mientras tomaban el antirretroviral. Estos resultados preliminares llevaron a muchos países a aconsejar a las embarazadas y a las mujeres en edad fértil que tomaran efavirenz (Sustiva, BMS) en vez de dolutegravir.

Con los nuevos datos, los investigadores han demostrado que los casos de defectos de tubo neural ocurren en tres de cada 1.000 partos en comparación con uno de cada 1.000 partos entre mujeres que tomaban otros antirretrovirales.

Según la información trasladada por la OMS, dolutegravir es más eficaz, más fácil de tomar y tiene menos efectos secundarios que los medicamentos alternativos que se usan actualmente. Además, tiene una alta barrera genética a la aparición de resistencias.

La coordinadora de tratamiento y atención en el Departamento de VIH, Hepatitis e ITS de la OMS, Meg Doherty, ha resaltado “que todavía existe un riesgo que tenemos que vigilar de cerca, pero en este momento, dolutegravir debería ser accesible para las mujeres en edad fértil debido a los beneficios abrumadores que ofrece”.

En esta misma línea, la coordinadora Global del SIDA de Estados Unidos, Deborah L. Bix, ha lamentado que, desde que se publicaron las primeras evidencias de posibles defectos en el embarazo, unos nueve millones de mujeres en África han tenido restringido el acceso a este tratamiento, sin dar a las mujeres la opción de elegir entre riesgos y beneficios. “Hemos perdido dos años en el acceso a este fármaco, porque necesitaremos otro año para convencerlas de estos nuevos datos”.

### Las vitaminas y los suplementos son un desperdicio de dinero

*(Vitamins and supplements are a waste of money)*

F. Perry Wilson, médico y master de ciencias en epidemiología clínica

Medscape, 9 de julio de 2019

<https://www.medscape.com/viewarticle/915337>

[https://espanol.medscape.com/verarticulo/5904272?nlid=130577\\_4061&WNL\\_esmdpls\\_190717\\_mscpedit\\_card&uac=276446CZ&impID=2032129&faf=1](https://espanol.medscape.com/verarticulo/5904272?nlid=130577_4061&WNL_esmdpls_190717_mscpedit_card&uac=276446CZ&impID=2032129&faf=1)

Traducido por Medscape Español

Bienvenidos a "Factor de Impacto" (Impact Factor), donde obtendrán su dosis semanal de comentarios sobre nuevos estudios médicos. Soy el Dr. F. Perry Wilson.

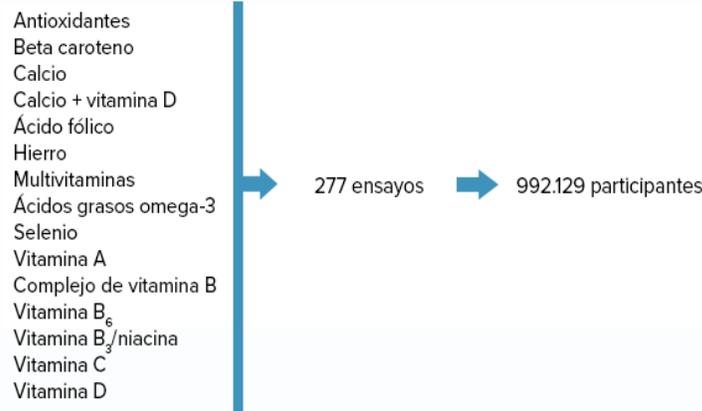
Treinta mil millones de dólares es la cantidad que los estadounidenses gastan cada año en vitaminas y suplementos. Y según el análisis más completo que evaluó sus efectos (el de las vitaminas y los suplementos), la mayor parte de ese dinero se está desperdiciando.

La revisión general, que aparece en Annals of Internal Medicine, es un informe completo sobre múltiples ensayos aleatorizados de vitaminas y suplementos que examinaron sus efectos sobre la enfermedad cardiovascular y la mortalidad general [1].

Haber incluido únicamente ensayos aleatorizados fue una gran decisión. Los estudios observacionales sobre el uso de vitaminas y suplementos están plagados de lo que se conoce como "sesgo del usuario sano": las personas que eligen tomar vitaminas a menudo adoptan otras conductas saludables. Una y otra vez, las vitaminas que parecían prometedoras en los estudios observacionales fallaron en los grandes ensayos aleatorizados. Estoy pensando en ti [vitamina D](#).

Ahora tenemos los mejores datos sobre las vitaminas y los suplementos en un solo lugar, lo que me permite decir lo siguiente: no existe evidencia de alta calidad de que una vitamina o suplemento tenga algún efecto beneficioso sobre la mortalidad general.

Les daré los detalles.



Medscape EDICIÓN EN ESPAÑOL

El análisis incluyó estudios con 24 intervenciones diferentes (enumero la mayoría de ellas aquí) evaluadas en 277 ensayos aleatorizados y casi un millón de pacientes. Es decir, básicamente, nada.

La única intervención con evidencia de calidad moderada para la protección contra la mortalidad por todas las causas fue reducir la ingesta de sal, que francamente, no me suena como una vitamina o suplemento.

Intervención	Efecto	Calidad de la evidencia
Dieta baja en sal	Protección contra la mortalidad por todas las causas	Moderada
Ácidos grasos omega-3	Protección contra infarto agudo de miocardio y enfermedad cardiovascular	Baja
Ácido fólico	Protección contra accidente cerebrovascular	Baja
Calcio + Vitamina D	Daño en accidente cerebrovascular	Moderada
Lo demás	Sin efecto	No es buena

Medscape EDICIÓN EN ESPAÑOL

Para igualar el campo de juego de los otros hallazgos se incluyó evidencia de baja calidad para los ácidos grasos omega-3 que podrían proteger contra el [infarto agudo de miocardio](#) y las enfermedades cardíacas, y al [ácido fólico](#), que podría proteger contra [los accidentes cerebrovasculares](#). Hubo pruebas de calidad moderada sugiriendo que una combinación de calcio y vitamina D aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular.

Pero todos estos efectos eran bastante pequeños.

¿Por qué? Recordemos que las vitaminas en general fueron identificadas a través de sus síndromes de deficiencia. Sabemos que la vitamina C es esencial para la vida, ya que sin ella la gente tiene escorbuto. Pero nunca ha habido muchas razones para explicar por qué una mayor ingesta de cualquiera de estos químicos proporcionaría mayores beneficios a la salud.

Para ser justos, solo se trata de la mortalidad y los resultados cardiovasculares. Sigue siendo posible que las vitaminas y los suplementos puedan mejorar la calidad de vida subjetiva. ¿Pero sabe qué más mejora la calidad de vida? El dinero. Y según este

estudio, es mejor guardar el suyo cuando esté caminando por el pasillo de las vitaminas.

#### Referencias

1. Khan SU, Khan MU, Riaz H, Valavoor S, y cols. Effects of nutritional supplements and dietary interventions on cardiovascular outcomes. *Ann Intern Med.* 9 Jul 2019. doi: 10.7326/M19-0341. PMID: 31284304.

#### Los suplementos y las dietas para la salud cardiaca muestran poca evidencia de beneficios (*Supplements and diets for heart health show limited proof of Benefit*)

Anahad O'Connor

*New York Times*, 8 de julio de 2019

<https://www.nytimes.com/2019/07/08/well/eat/supplements-and-diets-for-heart-health-show-limited-proof-of-benefit.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Algunos suplementos pueden ser perjudiciales para la salud cardiovascular.

Millones de estadounidenses usan suplementos dietéticos y una variedad de dietas para proteger la salud de su corazón. Pero el análisis de una gran cantidad de información encontró que había muy pocos resultados de estudios rigurosos que demostraran que los suplementos y algunas dietas ampliamente recomendadas previenen las enfermedades cardíacas.

La nueva investigación, publicada en *Annals of Internal Medicine*, revisó los datos de cientos de ensayos clínicos que involucraron a casi un millón de personas y descubrió que solo unos pocos de los 16 suplementos de uso frecuente y solo una de las ocho dietas evaluadas tuvieron un efecto notable en la salud cardiovascular.

El ácido fólico, las dietas bajas en sal y los ácidos grasos omega-3, los que se encuentran en el aceite de pescado, mostraron algunos beneficios. Pero la evidencia es bastante débil. Y al menos uno mostró evidencia de que es perjudicial: tomar calcio con vitamina D aumentó el riesgo de accidente cerebrovascular, posiblemente porque aumenta la coagulación sanguínea y el endurecimiento de las arterias.

Es probable que los hallazgos provoquen controversia y siga el debate. Pero los investigadores dijeron que un mensaje claro de su análisis es que más de la mitad de los estadounidenses que usan suplementos dietéticos deben desconfiar de las afirmaciones de que las multivitaminas y otros suplementos mejorarán la salud de su corazón.

"Las personas que toman estos suplementos para mejorar su salud cardiovascular están desperdiciando su dinero", dijo el Dr. Safi U. Khan, profesor asistente de la Facultad de Medicina de la Universidad de West Virginia y autor principal del nuevo estudio.

Los hallazgos con respecto a los suplementos coinciden con las conclusiones de un informe del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE UU, un grupo influyente de expertos en salud que revisó los suplementos de vitaminas y minerales en 2013 y encontró pocas pruebas de que promuevan la salud

cardiovascular. "Esto se ha demostrado de manera muy consistente", dijo el Dr. Khan.

El nuevo estudio fue exhaustivo. Los autores estudiaron 24 suplementos y dietas analizando datos de 277 ensayos de prevención cardiovascular que involucraron a un total de 992.000 personas. Para obtener respuestas concluyentes, seleccionaron solo ensayos controlados aleatorios, en los que se asigna aleatoriamente a las personas a diversas intervenciones durante un período de tiempo establecido, y es el método que se considera "estándar de oro" para probar tratamientos. Se excluyeron los datos más débiles de los estudios observacionales, que pueden mostrar solo correlaciones, y no causa y efecto.

Finalmente, los investigadores encontraron una sorprendente falta de beneficios tangibles para casi todo lo que analizaron, tanto los suplementos como las dietas.

Entre los suplementos que no mostraron evidencia de protección cardiovascular estaban las vitaminas A, B, C, D y E, así como el betacaroteno, calcio, hierro, antioxidantes y multivitaminas. Si bien se descubrió que dos suplementos tienen algún beneficio, el ácido fólico y los ácidos grasos omega-3, también hicieron advertencias importantes.

Se encontró que tomar ácido fólico reduce el riesgo de accidente cerebrovascular. Pero el hallazgo fue impulsado en gran medida por investigación en China, donde la deficiencia de esta vitamina es frecuente. Los investigadores dijeron que no estaba claro que las personas que toman ácido fólico en EE UU, donde los alimentos están fortificados con este producto, obtendrían el mismo beneficio.

El aceite de pescado, uno de los suplementos más populares en EE UU, se usa ampliamente por sus ácidos grasos omega-3, que son antiinflamatorios. Un ensayo clínico reciente encontró que los pacientes de alto riesgo que tomaron dosis muy grandes de Vascepa, una forma purificada de omega-3 que está disponible solo con receta médica, experimentaron una reducción de los eventos cardiovasculares. Otro estudio encontró que suplementar con aceite de pescado podría beneficiar a las personas que comen muy poco pescado. Pero la mayoría de los ensayos con aceite de pescado han sido decepcionantes. El Dr. Khan y sus colegas concluyeron que solo había pruebas débiles, en el mejor de los casos, de que tomar aceite de pescado podría prevenir enfermedades del corazón.

"Esto simplemente refuerza que la narrativa sobre el suplemento es muy inestable", dijo el Dr. Eric Topol, cardiólogo y fundador del Instituto Scripps Research Translational, quien escribió una editorial que acompañaba la nueva revisión. "No solo existe la posibilidad de daño, sino que tampoco hay pruebas contundentes de beneficio".

Cuando el Dr. Khan y sus coautores analizaron varias dietas recomendadas para la prevención cardiovascular, encontraron una falta similar de evidencia sólida.

Ese fue ciertamente el caso de las dietas bajas en grasas, que las autoridades de salud han recomendado durante décadas como una forma de reducir el colesterol y el riesgo de enfermedades cardíacas. El Dr. Khan y sus colegas encontraron que los ensayos

aleatorios más rigurosos no proporcionaron evidencia de que comer menos grasas, incluyendo grasas saturadas, tuviera un impacto en la mortalidad o en la salud cardiovascular. Durante los últimos años, las autoridades de salud ponen menos énfasis en las dietas bajas en grasas, aunque las pautas dietéticas del gobierno federal aún alientan a las personas a limitar su consumo de alimentos ricos en grasas saturadas, como mantequilla, carne y queso.

Una dieta que sigue siendo muy promocionada por las autoridades sanitarias es la dieta mediterránea, con su abundancia de granos enteros, legumbres (frijoles, lentejas...), nueces, frutas y verduras y aceite de oliva. Si bien los ensayos clínicos han encontrado que reduce el riesgo cardiovascular, algunos de los ensayos más importantes eran defectuosos, y los expertos que han analizado la evidencia de la dieta han pedido precaución.

Uno de los ensayos más grandes de dieta mediterránea y al que se ha hecho mucha propaganda, es el llamado Predimed, que se publicó en 2013, y descubrió que reducía los ataques cardíacos y los accidentes cerebrovasculares. Pero el año pasado fue retirado por problemas metodológicos. Los autores de Predimed publicaron un nuevo análisis de sus datos, alegando que sus conclusiones no habían cambiado. Pero otros ensayos sobre la dieta mediterránea se han visto envueltos en controversias similares. Después de analizar los datos de todos los ensayos relevantes, el Dr. Khan y sus colegas encontraron que "la totalidad de la evidencia no favoreció a la dieta mediterránea para la salud cardiovascular".

"No es favorable ni perjudicial", agregó. "Es solo una dieta neutral, desde la perspectiva cardiovascular".

La única intervención dietética que parecía estar más apoyada por los ensayos aleatorios es reducir la ingesta de sal, aunque los investigadores calificaron la evidencia solo como de "certeza moderada". Y hubo matices. Las dietas bajas en sal redujeron la mortalidad por todas las causas solo en las personas con presión arterial normal. Entre las personas con hipertensión, la disminución de la ingesta de sal redujo las muertes por enfermedad cardíaca pero no por otras causas.

El Dr. Topol dijo que en su propia clínica ve una amplia gama de respuestas a la ingesta de sal. Algunas personas son muy sensibles a la sal: un pequeño aumento en los alimentos salados puede tener un efecto pronunciado en su presión arterial. Pero otros pueden comer comidas cargadas de sal y su presión arterial difícilmente se ve afectada.

El Dr. Topol dijo que considera que los estudios de dieta son difíciles de interpretar porque rara vez tienen en cuenta que diferentes personas pueden tener respuestas marcadamente diferentes a los cambios en la dieta, ya sea reducir la sal o evitar las grasas o los carbohidratos.

"El problema que tenemos aquí es que todos estos estudios tratan esencialmente a todas las personas de la misma manera", dijo. "Creo que todas estas cosas son bastante heterogéneas. Tal vez la restricción de sal realmente sea beneficiosa para algunas, pero desconocemos el tipo de personas que se beneficiarían".

## **Estudio sugiere que las mujeres están sobremedicadas para la insuficiencia cardíaca** (*Study suggests women are overmedicated for heart failure*)

Anicka Slachta

*Cardiovascular Business News*, 30 de agosto de 2019

<https://www.cardiovascularbusiness.com/topics/heart-failure/study-suggests-women-are-overmedicated-hfref>

Traducido por Salud y Fármacos

Una investigación de los Países Bajos sugiere que las guías clínicas vigentes podrían estar recomendando el sobretratamiento de las mujeres con insuficiencia cardíaca. Los resultados indican que las dosis que aportan el máximo beneficio de los medicamentos para la insuficiencia cardíaca en las mujeres está a la mitad que la dosis para los hombres.

El estándar de oro para tratar la insuficiencia cardíaca son los medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) y los betabloqueantes, escribieron Bernadet T. Santema, candidato a doctorado en el Centro Médico Universitario de Groningen, y sus colegas en la revista *Lancet* [1]. Pero si bien los estudios farmacológicos han establecido diferencias de sexo en la farmacocinética de estos medicamentos, con la misma dosis, las concentraciones plasmáticas máximas de las tres clases de medicamentos fueron hasta 2,5 veces más altas en las mujeres que en los hombres, en cambio las guías clínicas promueven dosis de tratamiento neutrales al sexo.

Santema y col. explicaron que, dado que las mujeres suelen tener un peso corporal más bajo, mayor proporción de grasa corporal y menos volumen plasmático que los hombres, es más probable que experimenten una acción más prolongada de los fármacos lipofílicos y mayores concentraciones plasmáticas máximas de fármacos hidrofílicos que sus homólogos masculinos. Sobretratar a las mujeres puede ser peligroso: tienen un riesgo 50% a 70% mayor de experimentar reacciones adversas a los medicamentos en comparación con los hombres.

Santema y su equipo realizaron un análisis post-hoc de BIOSTAT-CHF, un estudio prospectivo de pacientes en 11 países europeos a quienes se les recomendó que iniciaran tratamiento y titulación de dosis con inhibidores de la ECA o BRA y betabloqueantes. Los investigadores limitaron su estudio a pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 40%, y excluyeron a las personas que murieron durante los primeros tres meses de tratamiento.

En última instancia, la población de estudio de Santema y sus coautores incluía 1.308 hombres y 402 mujeres con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (ICFRE). En promedio, las mujeres en el estudio tenían más edad, eran más bajas y tenían un peso corporal inferior a los hombres, pero el índice de masa corporal (IMC) no difería significativamente entre los sexos.

Un número similar de hombres y mujeres alcanzaron las dosis objetivo recomendadas por la guía de inhibidores de la ECA o BRA (25% frente a 23%, respectivamente) y betabloqueantes (14% frente a 13%, respectivamente). El equipo de Santema encontró que, en los hombres, el riesgo más bajo de muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca tuvo lugar al 100% de

la dosis recomendada de inhibidores de la ECA, BRA y betabloqueantes; en las mujeres, el riesgo fue 30% menor con el 50% de las dosis recomendadas, sin que disminuyera más el riesgo con dosis más altas.

Los autores dijeron que las diferencias sexuales observadas persistieron después de ajustar las covariables clínicas. Validaron sus resultados en una cohorte independiente de 3.539 hombres y 961 mujeres con ICFRE en el estudio ASIAN-HF, y nuevamente encontraron que las mujeres lograron reducir el riesgo en el 30% con la mitad de la dosis que recibieron los hombres.

Santema y col. dijeron que su estudio sugiere que las mujeres con ICFRE podrían necesitar dosis más bajas de inhibidores de la ECA, BRA y betabloqueantes que los hombres, lo que pone seriamente en duda la precisión de las pautas clínicas y sus recomendaciones sobre dosis óptimas de medicamentos.

"Debido a la baja representación de las mujeres con ICFER en todos los ensayos clínicos farmacológicos previos, y en ausencia de ensayos clínicos prospectivos para establecer las dosis específicas de las terapias actuales para cada sexo, ésta es la mejor evidencia disponible con respecto a las dosis óptimas de medicamentos para la insuficiencia cardíaca en hombres y mujeres por separado", escribieron los autores.

En un comentario relacionado, Heather P. Whitley y Warren D. Smith, ambos de la Facultad de Farmacia Harrison de la Universidad Auburn, escribieron una editorial en la revista Lancet [2] en la que calificaron el estudio de Santema y coautores como una "investigación cuidadosa y exhaustiva" que llama la atención sobre algo importante en la investigación sobre ICFRE.

"Este análisis post-hoc aporta datos a un área de conocimiento que de otra manera estaría desprovista de información necesaria para adaptar la farmacoterapia ICFRE al sexo", escribieron. "Aunque las tasas de reacciones adversas a los medicamentos no se evaluaron directamente en el estudio de Santema y colegas, la observación de que los beneficios terapéuticos máximos para las mujeres se logran con una dosis más baja es un hallazgo importante".

#### Referencias

1. Santema BT et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study *The Lancet*, August 22, 2019 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31792-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31792-1)
2. Whitley HP, Smith, WD Sex-based differences in medications for heart failure. *The Lancet*, august 22, 2019 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31812-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31812-4)

**Marihuana. Pros y contras de la marihuana medicinal Parte 2: sopesar los datos sobre su efecto en TEPT y la ansiedad** (*Fire it up: Pros and cons of medical marijuana Part 2: Weighing the data on PTSD and anxiety*)

Nikki Kean

*Pharmacy Practice News*, 18 de julio de 2019

<https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/07-19/Fire-It-Up-Pros-and-Cons-of-Medical-Marijuana/55316>

Traducido por Salud y Fármacos

Por polémico que haya sido el debate político sobre los esfuerzos de cada uno de los estados para legalizar la marihuana, las discusiones sobre la evidencia clínica en torno a la seguridad y eficacia del cannabis se dan en el mismo contexto.

Para aportar mayor claridad y menos controversia al tema, el Colegio Americano de Farmacia Clínica, durante su Conferencia Mundial más reciente, patrocinó un debate entre dos farmacéuticos con experiencia en el tema.

Tomando el lado a favor estaba Ann M. Philbrick, PharmD, profesora asociada en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Minnesota, en Minneapolis. En el lado contrario estaba Kelly C. Lee, PharmD, profesora de farmacia clínica en la Facultad de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas Skaggs de la Universidad de California, San Diego, en La Jolla. Richard J. Silvia, PharmD, profesor asociado de práctica de farmacia en el Colegio de Farmacia y Ciencias de la Salud de Massachusetts en Boston, fue el moderador del debate y el que trató de encontrar el punto medio.

La parte 1 de esta serie de dos partes se centró en el uso de marihuana para tratar los trastornos convulsivos y el dolor neuropático ([bit.ly/2IuQmTI](http://bit.ly/2IuQmTI)). En esta segunda entrega, los expertos exploran el trastorno de estrés postraumático (TEPT) / ansiedad.

#### TEPT y ansiedad

Antes, el TEPT se consideraba un trastorno de ansiedad, pero en la quinta edición del Manual de Diagnóstico y Estadísticas de los Trastornos Mentales cuenta con su propio código, y está etiquetado como un trastorno relacionado con el trauma y el estrés. Las características distintivas del trastorno de estrés postraumático incluyen la reexperimentación (flashbacks), pesadillas, sueños perturbadores, hipervigilancia (respuesta de sobresalto), agacharse y cubrirse, evitar (evitar señales y desencadenantes) y estado de ánimo negativo (ansiedad, déficit cognitivo).

#### A favor

La Dra. Philbrick admitió que los estudios sobre el uso de cannabis para el TEPT no son excelentes. "Hay información limitada y los diseños son muy defectuosos", dijo. "Sin embargo, me gustaría señalar que nuestras opciones de tratamiento para el TEPT también son muy limitadas. En un estudio reciente realizado en el VA [Sistema de Salud para los Veteranos de Guerra], por ejemplo, la efectividad de la prazosina, un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 que ha sido el pilar del tratamiento del TEPT por aliviar los sueños angustiosos y mejorar el sueño en los veteranos con TEPT ha sido cuestionada" (*N Engl J Med* 2018; 378 [6]: 507-517).

Un estudio positivo de Jetly et al (*Psychoneuroendocrinology* 2015; 51: 585-588) incluyó a 19 hombres canadienses (de 18 a 65 años; promedio, 43,6 años) que prestaron servicio militar. "Los participantes debían tener al menos una historia de dos años de TEPT; su trauma tenía que ser de origen militar; y debían tener un historial reciente de pesadillas angustiantes y dificultades para conciliar el sueño", dijo la Dra. Philbrick.

Se excluyó del estudio a los pacientes con un deterioro cognitivo significativo, afecciones médicas graves o que habían dado un

resultado positivo a la prueba sobre el uso de sustancias ilícitas, incluyendo el THC. El estudio se centró en el uso de nabilona (Cesamet, Meda), una forma sintética de cannabis que imita el THC, el principal compuesto psicoactivo que se encuentra naturalmente en el cannabis. La FDA aprobó la nabilona para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir nabilona (0.5 mg) o placebo, una hora antes de acostarse. La dosis de nabilona podría irse modificando según el efecto. "El periodo de tratamiento fue de siete semanas, le siguió un período de lavado de dos semanas, y posteriormente siete semanas con el otro tratamiento. Por lo tanto, la mitad de los sujetos recibió cannabis primero, y la otra mitad placebo primero", señaló la Dra. Philbrick. La dosis promedio fue de 3,0 mg para el placebo y 2,0 mg para la nabilona.

Los autores observaron una reducción en los sueños angustiantes recurrentes, según los puntajes de la escala TEPT administrada por el médico (Clinician-Administered PTSD Scale o CAPS): la reducción media fue de -3,6 en el grupo nabilona y -1,0 en el grupo placebo ( $P = 0,03$ ). También se midió la mejora global media, en función de la impresión clínica global del cambio (Clinical Global Impression of Change), y surgieron algunas diferencias clave: se documentaron puntuaciones de  $1,9 \pm 1,1$  (muy mejorado) y  $3,2 \pm 1,2$  (mínimamente mejorado) en los grupos de nabilona y placebo, respectivamente ( $P = 0,05$ ). Cinco de 10 pacientes en el grupo de nabilona mejoraron mucho en comparación con uno de nueve en el grupo placebo, informaron los investigadores.

Un estudio de Greer et al. (J Psychoactive Drugs 2014; 46 [1]: 73-77) "fue interesante", dijo el Dr. Philbrick. "Este estudio siguió la aprobación en Nuevo México del cannabis medicinal para el TEPT. Como parte de los criterios de Nuevo México, los pacientes debían tener un historial personal de mejora significativa con el cannabis, entendiéndose como uso recreativo, y mostrar que el consumo de cannabis no reportaba daños o problemas, lo cual es increíblemente subjetivo", señaló.

Un problema con el estudio agregó la Dra. Philbrick, fue la forma en que los investigadores evaluaron el beneficio y el daño del uso previo. "Los investigadores básicamente le dijeron al paciente: 'Piensa en un momento en que estabas tomando cannabis; ¿cómo te sentiste?'" El paciente contestaba las preguntas, y luego el investigador preguntaba: "Piensa en un momento en que no estabas tomando cannabis; ¿cómo te sentiste?" "No es increíblemente científico", dijo la Dra. Philbrick.

No nos debe sorprender, dijo la Dra. Philbrick, "cuando las personas tomaban cannabis tenían una puntuación CAPS de 22,5 en comparación con 98,8 con placebo, lo que equivale a una reducción superior al 75% en el puntaje de síntomas CAPS.

### En contra

Grandes estudios retrospectivos no han apoyado el uso de CBD o cannabis para el TEPT. Dos estudios realizados en VA (J Clin Psychiatry 2015; 76 [9]: 1174-1180; J Affect Disord 2016; 190: 439-442) encontraron que las personas que comenzaron y / o continuaron con el cannabis tenían peores síntomas de TEPT que aquellos que nunca usaron cannabis o lo dejaron de usar.

"Estos fueron los primeros estudios a gran escala que mostraron que los productos de cannabis pueden no ser seguros para las personas con TEPT", dijo la Dra. Lee. "Los investigadores también encontraron tasas más altas de violencia y consumo de alcohol y drogas en pacientes que continuaron usando cannabis".

En un tercer estudio más pequeño, "los investigadores encontraron que los consumidores semanales de cannabis [dosis más alta] tenían síntomas semanales de TEPT de mayor gravedad, especialmente al inicio del tratamiento", dijo la Dra. Lee (J Clin Med 2017; 6 [2]: pii: E14).

Los eventos adversos fueron una gran preocupación en los estudios de TEPT, señaló la Dra. Lee. Además de empeorar la depresión, la psicosis, la tolerancia, la adicción y las conductas inapropiadas, otros efectos adversos incluyeron alteraciones neurocognitivas, alteraciones de la memoria y del juicio a corto plazo, y problemas con la coordinación motora. "La nabilona, que tiene cierta actividad en el receptor CB1, redujo los puntajes de CAPS, que es la escala que se utiliza para medir los síntomas de TEPT, pero tuvo una gran tasa de eventos adversos", dijo el Dra. Lee.

"No estoy convencida de que el cannabis deba usarse para el TEPT", concluyó. "El CBD derivado de plantas puede provocar una regulación a la baja del sistema endocannabinoide, empeorando los síntomas de TEPT / ansiedad, neurocognición y coordinación. Creo que muchas personas obtienen alivio al usar cannabis para sus dificultades para dormir, especialmente cuando no tenemos muchas otras opciones, por ejemplo, hipnóticos. Pero necesitamos más datos sobre la eficacia más allá de las pesadillas y problemas del sueño en el TEPT".

### Veredicto final

"La evidencia actual sugiere que los productos de CBD pueden ser más dañinos que útiles para el TEPT / ansiedad", dijo el Dr. Silvia. "La nabilona puede ser efectiva, pero se necesitan estudios más grandes. Por último, sabemos que existe una alta comorbilidad por abuso de sustancias en estos pacientes. Esto y la exposición a cannabinoides realmente podría enturbiar las aguas y convertirse en una situación peligrosa".

**Cannabis. Se necesita más investigación para justificar el uso de cannabis 'medicinal': agencias del Reino Unido** (*More research is needed to justify use of 'medicinal' cannabis: UK agencies*)

Nathalie Grover

Endpoints, 8 de agosto de 2019

<https://endpts.com/more-research-is-needed-to-justify-use-of-medicinal-cannabis-uk-agencies/>

Traducido por Salud y Fármacos

Una campaña concertada para desbloquear el uso de cannabis para tratar la epilepsia infantil grave llevó a que el año pasado las autoridades británicas sancionaran su uso en ciertos pacientes, por ejemplo, cuando otros medicamentos han fallado y después de consultar con un médico especialista. El jueves, NHS Inglaterra y el regulador de rentabilidad NICE dieron a conocer sus recomendaciones preliminares sobre la adopción de medicamentos derivados del cannabis para una variedad de

afecciones. En resumen, quieren más investigación para justificar el uso médico del cannabis.

El NHS Inglaterra emitió una revisión que subrayó la escasez de datos de seguridad y eficacia a largo plazo del cannabis medicinal, reconociendo que los médicos han descubierto que algunos pacientes con epilepsia severa resistente al tratamiento responden a la terapia basada en cannabis; y que los datos observacionales sugieren que la terapia con cannabis puede disminuir la frecuencia de convulsiones, lo que resulta en menos viajes a salas de emergencias y una mejor calidad de vida.

Si bien desde noviembre pasado el uso de cannabis medicinal se evaluaba caso por caso, la falta de datos de ensayos controlados con asignación aleatoria (ECA) es un obstáculo importante para la prescripción, además del costo de adquirir el producto, que no es fácilmente alcanzable en el NHS o en los NHS Trusts.

En consecuencia, el NHS recomendó que se hicieran dos ensayos clínicos.

Paralelamente, el NICE recomendó realizar más investigaciones sobre el uso de productos a base de cannabis para indicaciones como la fibromialgia, el dolor crónico, las náuseas y vómitos, y la espasticidad.

La agencia también destacó que no pudo recomendar el uso de medicamentos derivados del cannabis en la epilepsia severa resistente al tratamiento, citando la falta de evidencia clara de beneficio. (El medicamento derivado de cannabis de GW Pharma aprobado por la FDA para la epilepsia, Epidiolex, está siendo revisado en Europa).

“Para los que sufren epilepsia severa, a veces hay pocas esperanzas. Reconocemos que estos borradores de

recomendaciones serán muy decepcionantes para muchos. Después de haber esperado casi un año la emisión de esta guía, la perspectiva de esperar muchos años más para que se completen los ensayos es inaceptable”, dijo a Endpoints News Simon Wigglesworth, subdirector ejecutivo de Epilepsy Action, que tiene su sede en Reino Unido.

Apoyado en la falta de rentabilidad, el NICE también abogó contra el uso del aerosol Sativex, el derivado de cannabis de GW Pharma que se ha aprobado para el uso en pacientes con espasticidad. Además, el NICE dijo que no se deben ofrecer otros medicamentos a base de cannabis para tratar la espasticidad a menos que sea como parte de un ensayo clínico. El NICE, sin embargo, respaldó el uso del tratamiento con cannabis sintético nabilona, como tratamiento adicional para adultos con náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia que no han respondido a la medicina convencional.

“Reconocemos que algunas personas se sentirán decepcionadas ... Sin embargo, cuando comenzamos a desarrollar esta guía, nos preocupaba la probable falta de evidencia para estos productos no aprobados”, dijo Paul Chrisp, director del Centro de Guías de NICE en una declaración. “Habiendo considerado todas las pruebas disponibles, no sorprende que el comité no haya podido hacer muchas recomendaciones positivas sobre su uso”.

Mientras el Reino Unido está lentamente construyendo una base de evidencia para evaluar las posibles propiedades medicinales del cannabis, en Estados Unidos, los investigadores han descubierto que obtener acceso al cannabis para la investigación médica ha sido una batalla frustrante y cuesta arriba. La mayoría de los estados de EE UU han sancionado el uso de cannabis para problemas médicos y/ o para usos recreativos, pero a nivel federal, sigue estando en la lista 1, es decir que se considera que no tiene valor medicinal.

## Farmacia y Dispensación

**Grupos de farmacias quieren romper la parálisis sobre el marco regulatorio de la FDA para monitorear a los que realizan fórmulas magistrales** (*Pharmacy groups seek to break an impasse over FDA framework for monitoring compounds*)

Ed Silverman

Statnews, 1 de agosto de 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/08/01/compound-pharmacies-fda-memorandum/>

Traducido por Salud y Fármacos

Una discusión que se ha mantenido fuera del dominio público sobre un memorando regulatorio amenaza con destruir los esfuerzos que se están haciendo desde hace tiempo por reforzar la supervisión de las farmacias que preparan fórmulas magistrales, una preocupación que persigue a los funcionarios del gobierno desde que hace siete años un brote de meningitis fúngica mató a decenas de personas.

El problema es que la FDA intenta compartir con los estados la responsabilidad de monitorear cantidades excesivas de medicamentos que envían dos tipos diferentes de elaboradores de fórmulas magistrales: aquellos que fabrican grandes cantidades y farmacias más pequeñas que dispensan medicamentos para

pacientes individuales. La distinción se creó en 2013, a través de una ley federal emitida en respuesta a un brote fatal.

En septiembre pasado, la FDA emitió una revisión del memorando de entendimiento [carta de intención], pero según la Asociación Nacional de Juntas de Farmacia (National Association of Boards of Pharmacy NABP) hasta 20 estados se oponen a ciertas disposiciones y podrían no firmar el memorando. Dicen que si esto sucediera, los pequeños elaboradores de fórmulas magistrales podrían sufrir porque la falta de cooperación entre las autoridades estatales y federales limitaría sus envíos.

Al mismo tiempo, otros detalles han provocado fuertes objeciones de tres grandes grupos que representan una amplia gama de farmacéuticos. Como resultado, uno de los grupos, la Academia Internacional de Farmacéuticos Formulistas (como se conoce a los que elaboran fórmulas magistrales) (International Academy of Compounding Pharmacists), dice que los formulistas independientes o una coalición pueden tomar medidas legales sobre las disposiciones que, según sostiene, dañarían a los farmacéuticos formulistas más pequeños y

eventualmente podrían limitar el acceso del paciente a las fórmulas magistrales.

"Digámoslo de esta manera: a nadie le gustó el memorandum" dijo Carmen Catizone, directora del para NABP. "Pero si no se firma, a largo plazo probablemente impactará más en los formulistas más pequeños y en los pacientes".

La disputa surge cuando la FDA intenta que un amplio espectro de compañías farmacéuticas cumplan los estándares de fabricación, especialmente fabricantes de medicamentos y proveedores de ingredientes de China e India, donde regularmente se detectan una serie de problemas. Pero a raíz de la crisis de salud pública causada por el New England Compounding Center en 2012, los que elaboran fórmulas magistrales a nivel nacional siguen ocupando un lugar destacado en su radar.

Como resultado de ese episodio, en el que se atribuyeron 64 muertes por meningitis fúngica en EE UU a un fallo del control de calidad, el Congreso creó dos clases de farmacéuticos formulistas. Uno es el formulista 503B, o una instalación que está bajo la supervisión de la FDA que contrata con terceros y distribuyen grandes cantidades a otros estados del país. El otro es un formulista 503A, que es el formulista más tradicional supervisado por las juntas estatales de farmacia.

Pero la seguridad y la supervisión siguen siendo controvertidas. Según un informe publicado a principios del año pasado por The Pew Charitable Trusts, en 2017, solo 22 estados y el Distrito de Columbia realizaron inspecciones de rutina, al menos una vez al año, a farmacias tradicionales que realizan productos estériles para humanos en sus respectivos estados. En 2015 habían sido 26 estados.

Por esta razón, la FDA revisó su memorando, ya que busca establecer criterios para evitar que las farmacias donde se realizan fórmulas magistrales funcionen como fabricantes de medicamentos no regulados. Como parte del esfuerzo, la agencia ha estado tratando de encontrar una definición viable de lo que constituye una cantidad excesiva de medicamentos que se distribuyen fuera del estado.

"Cómo trazar la línea para determinar esa diferencia siempre ha sido un desafío" dijo Allan Coukell, director senior de programas de salud en Pew. "El marco regulatorio permitiría grandes cantidades, siempre que se notifique a la FDA, para que puedan [considerar] hacer inspecciones basadas en el riesgo. Si un estado firma [el memorándum], esencialmente no hay límite sobre cuánto puede enviar una farmacia. Pero la FDA tendría que saber quién está produciendo grandes cantidades, para que puedan decidir dónde hacer sus inspecciones".

Sin embargo, Catizone explicó que una cuestión clave para las juntas estatales es la distribución de recursos y la división de responsabilidades para supervisar a los formulistas. Y hay otro problema: los estados se resisten a las definiciones que utiliza el memorandum de "distribución" y "dispensación". Argumentan que la distinción es importante porque determinará cómo se establece la autoridad para supervisar a los formulistas más pequeños.

Un portavoz de la FDA nos explicó en un escrito que la agencia revisará y considerará todos los comentarios, y emitirá un anuncio formal cuando tenga información adicional para compartir. Se espera que el memorando se finalice este año, aunque no proporcionó un calendario específico.

Si la FDA no puede modificar el lenguaje, hay implicaciones prácticas para los formulistas 503A más pequeños. En los estados que no firmen el memorándum, los formulistas más pequeños no podrán enviar más del 5% de sus formulaciones fuera de las fronteras estatales. Esta restricción se implementó para que los formulistas más pequeños no emularan a los fabricantes más grandes.

¿Por qué? Como hemos dicho, los productos elaborados por estas farmacias más pequeñas generalmente se hacen en respuesta a una prescripción de un médico para un paciente en particular. Pero no se requiere que los productos magistrales demuestren que son seguros o efectivos, o que se ajustan a las buenas prácticas de fabricación. Por eso el Congreso estableció límites estrictos a la distribución, que se supone que es supervisada por las juntas estatales.

Pero los grupos de farmacias, que tienen inquietudes similares sobre la terminología del memorando, argumentan que el enfrentamiento dañaría sus negocios, ya que algunos pequeños formulistas envían fuera del estado, especialmente aquellos ubicados cerca de otros estados. Dado que estos formulistas dispensan recetas individuales, paciente por paciente, los grupos advierten que algunos pacientes pueden enfrentar problemas porque se limitarían los suministros.

"Si esas farmacias tienen un límite del 5%, se generará un problema de acceso para los pacientes en todo el país y se desencadenará una demanda que estamos tratando de evitar", dijo David Pore, abogado de la firma de abogados Hance Scarborough, que representa a la Academia Internacional de Farmacéuticos de Formulaciones Magistrales (AIFFM). "Esta es una extralimitación atroz por parte de la FDA".

Los grupos de farmacias, por su parte, proponen lo que llaman un "término medio" al pedirle a la FDA que no redefina la palabra "distribución" para incluir la dispensación a pacientes específicos. Los grupos de farmacias también pidieron a la agencia que permitiera a los formulistas 503A proporcionar a los médicos ciertas cantidades de medicamentos fabricados durante 30 días antes de escribir una receta, pero solo cuando esto sea médicamente necesario y no esté disponible en un 503B o un centro de subcontratación.

"Creemos que este camino intermedio es viable para todos", nos dijo Scott Brunner, vicepresidente ejecutivo de AIFFM.

Pew, mientras tanto, apoya el memorando de la FDA. "En general, el enfoque que la FDA ha adoptado (en el memorando), aunque imperfecto, es un enfoque práctico y razonable, al menos en el corto plazo, para reducir el potencial de daños por la distribución interestatal sin restricciones de medicamentos magistrales" escribió la organización sin fines de lucro en sus propios comentarios entregados a la agencia.

## Las transiciones de los cuidados farmacológicos demuestran su valor (*Transitions of care workflow shows its worth*)

Karen Blum

*Pharmacy Practice News*, 22 de julio de 2019

<https://www.pharmacypracticenews.com/Operations-and-Management/Article/07-19/Transitions-of-Care-Workflow-Shows-Its-Worth/55324>

Traducido por Salud y Fármacos

Un programa de gestión integral de medicamentos (GIM) dirigido por farmacéuticos para gestionar las transiciones de atención tras el alta hospitalaria puede reducir los reingresos y los costos hospitalarios, según un estudio de Intermountain Healthcare de Salt Lake City.

Tres clínicas de atención primaria de Intermountain establecieron un plan de trabajo para gestionar la transición. En el equipo participaron un farmacéutico o residente de atención ambulatoria, un proveedor de atención primaria y un administrador de atención de enfermería. El grupo quería investigar si la GIM telefónica disminuiría las tasas de reingreso a los 30 días.

Intermountain tenía varias razones para lanzar el programa, dijo Alex Boyd, doctor en farmacia, residente de atención ambulatoria en el sistema de salud. El Programa de Reducción de Readmisiones Hospitalarias reduce los pagos a los hospitales por los servicios prestados a los pacientes de Medicare que para ciertas condiciones superan el promedio de tasa de reingreso de 30 días, explicó el Dr. Boyd en un póster (10-M) que presentó en la reunión de la American Society of Health-System Pharmacists de 2019. Se estima que las sanciones solo para 2017 se calculan que son US\$528 millones, para el 29% de los sistemas hospitalarios de EE UU.

"Sabemos que los pacientes de Medicare tienen un alto riesgo de readmisión, alrededor del 20%", dijo el Dr. Boyd. "[GIM] es un estándar clínico, y las organizaciones profesionales, como el Colegio Americano de Farmacia Clínica, han realmente presionado para que se estandarice la atención ambulatoria que deben prestar los farmacéuticos. También tenemos oportunidades para facturar la administración del cuidado de la transición (ACT) del hospital a la atención ambulatoria. Esto permite facturar todo lo que sucede entre la estadía aguda del paciente y la transición a la atención comunitaria".

El estudio incluyó pacientes de 18 años o mayores con un alto riesgo de reingreso, incluyendo aquellos con tres o más visitas al departamento de emergencias (DE) en los seis meses previos, o tres o más ingresos hospitalarios en los últimos 12 meses. Durante la intervención, un farmacéutico llamó al paciente durante los dos días posteriores al alta para revisar el resumen del alta y verificar la indicación correcta, efectividad, seguridad y adherencia a los medicamentos. Cualquier intervención y/o recomendación fue comunicada al proveedor de atención primaria antes de la visita de seguimiento.

El equipo comparó los resultados entre los 35 pacientes que recibieron la intervención GIM y 195 pacientes de otras clínicas que no lo hicieron. Las características basales fueron similares entre los grupos. El estudio encontró que cinco pacientes en la cohorte de intervención (14,3%) fueron readmitidos versus 71 (36,4%) en el grupo de comparación, con una reducción del

riesgo absoluto del 22% ( $P = 0,009$ ). Entre los admitidos, tres fueron visitas al servicio de urgencias y dos fueron ingresos hospitalarios. El costo estimado de una visita al servicio de urgencias fue de US\$299 y el de la hospitalización fue de US\$4.448. En general, el equipo evitó ocho reingresos hospitalarios con un ahorro de US\$22.307.

En el grupo que recibió la intervención, el equipo identificó 71 problemas de farmacoterapia en el momento del alta, con un promedio de 2,03 problemas por paciente. Hubo 52 cuestiones relacionadas con la indicación y la efectividad, 11 con el cumplimiento y ocho con la seguridad. Los farmacéuticos podrían hacer cambios en los medicamentos relacionados con la diabetes, la hipertensión y la hipercolesterolemia. Para otros problemas de salud, enviaron recomendaciones al proveedor de atención primaria del paciente.

El proyecto también documentó el tiempo que el farmacéutico invertía en este servicio, señalando que los farmacéuticos utilizaron aproximadamente un promedio de media hora en cada llamada. Los pacientes estaban contentos con el servicio, dijo el Dr. Boyd: "Los pacientes están bastante aturridos cuando les dan de alta en el hospital. El resumen del alta, sin importar el hospital, es complicado".

### Enfoque de VA Health

El Hospital de Veteranos Audie L. Murphy Memorial en San Antonio, parte de la Administración de Salud de Veteranos, también ha tenido éxito con un programa de transición de la atención. Allí, un especialista en farmacia clínica mantiene una reunión cara a cara con un paciente mientras todavía está en el hospital para realizar la reconciliación de medicamentos y ofrecer educación sobre los mismos. Después, durante los dos o tres días posteriores al alta, el mismo farmacéutico realiza una visita telefónica de seguimiento para identificar cualquier error de medicación, ofrece educación adicional y ayuda a facilitar el seguimiento con un proveedor de atención primaria.

Los resultados del estudio piloto, publicado a fines del año pasado (*Fed Pract* 2018; 35 [12]: 42-50), mostraron que la tasa de reingreso a 30 días de los 388 pacientes que recibieron la intervención fue del 15,6%, en comparación con el 21,9% entre otros 1.189 pacientes similares incluidos como controles. Los farmacéuticos recomendaron un cambio en el tratamiento de al menos el 35% de los pacientes mientras todavía estaban en el hospital; la recomendación más común fue la interrupción de al menos un medicamento.

Los pacientes "aprecian el tiempo que alguien les dedica", explorando los detalles de los elementos clave de sus regímenes de medicamentos, dijo Rebecca Rottman-Sagebiel, PharmD, especialista en farmacia clínica geriátrica del programa. Durante las sesiones, un farmacéutico trabaja con los pacientes para identificar posibles problemas relacionados con la medicación, "y también les enseña cómo usar recursos, como el estuche de los medicamentos o despertadores para que puedan seguir bien las pautas de medicalización" dijo la Dra. Rottman-Sagebiel.

La idea detrás del programa era hacer una verdadera transición desde la hospitalización hasta el alta, agregó Sara Espinoza, MD, geriatra e internista en el programa de VA. "A menudo había

errores que podían mejorarse incluso antes de que los pacientes se fueran a casa".

### **Perlas de práctica farmacéutica en las salas de emergencia**

*(ED Pharmacists' practice pearls on display)*

Alison McCook

*Pharmacy Practice News*, 31 de julio de 2019

<https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/08-19/ED-Pharmacists-Practice-Pearls-on-Display/55566>

Traducido por Salud y Fármacos

**Nota de Salud y Fármacos.** La presencia de farmacéuticos en las salas de urgencias de los hospitales latinoamericanos no es frecuente, sin embargo hemos decidido incluir este artículo porque ilustra como los farmacéuticos bien entrenados pueden aportar a la práctica clínica.

Los farmacéuticos son recursos valiosos en los equipos de urgencias, ya que proporcionan información importante sobre el uso apropiado e inapropiado de los medicamentos. A continuación, se presentan algunos consejos y estrategias que se pueden utilizar en emergencias clínicas, incluyendo una nueva forma de abordar las migrañas que no responden a otros tratamientos y enfoques alternativos para tratar la taquicardia supraventricular (TSV) y el abuso de un medicamento que se receta con frecuencia.

### **Tratar la abstinencia en la sala de emergencias**

Durante años, las clínicas y los especialistas en adicciones han utilizado la buprenorfina para ayudar a los pacientes a superar la abstinencia de los opioides. Pero a veces los síntomas son tan insoportables que los pacientes buscan ayuda en el departamento de emergencias (DE), donde, durante mucho tiempo, a menudo fueron dados de alta con la recomendación de acudir a servicios de adicción y una receta para los síntomas de abstinencia, como los vómitos. Eso está empezando a cambiar.

Hoy, cualquier médico que haya obtenido una exención médica puede recetar buprenorfina para tratar la adicción en el servicio de urgencias, señaló Terry Makhoul, PharmD, especialista en farmacia clínica de medicina de emergencia en el Hospital Santa Rosa Memorial, en California. La buprenorfina es un agonista parcial de los opioides con una alta afinidad por el receptor opioide; sus efectos opioides aumentan con cada dosis, pero luego se estabilizan a dosis moderadas. "Este techo disminuye el riesgo de mal uso, dependencia y efectos secundarios asociados con agonistas completos como la metadona", según el Dr. Makhoul. En una revisión Cochrane, la buprenorfina obtuvo mejor resultado en el manejo de la abstinencia de opioides que la clonidina o la lofexidina (Lucemyra, US WorldMeds) (Cochrane Database Syst Rev 2017; 2: CD002025).

En un plan típico de dosificación en la sala de emergencia, dijo el Dr. Makhoul, los pacientes con abstinencia moderada (o peor) reciben 2 mg de buprenorfina; pueden comenzar a sentir algo de alivio con el tratamiento sublingual tan pronto como a los 15 minutos, y deberían experimentar su efecto completo en una hora. Si la buprenorfina tiene el efecto deseado, recibirán una segunda dosis de 8 mg. Es una "gran opción" para el tratamiento del trastorno por consumo de opioides, dijo el Dr. Makhoul.

El uso de la buprenorfina para tratar la abstinencia de opioides es "algo nuevo en la sala de emergencias", pero está ganando impulso, dijo a Pharmacy Practice News Aimee Mishler, doctor en farmacia, y farmacéutica de medicina de emergencia en el Sistema de Salud Integrado Maricopa, en Phoenix. Algunos servicios de emergencia prescriben buprenorfina al dar el alta al paciente "para hacer una especie de puente hasta que llegan al centro de tratamiento [del paciente]" dijo. Dado que cualquier médico con una exención puede recetarla en una clínica, agregó, es una opción en la mente de muchas personas.

### **Propofol para las migrañas? Quizás**

Los dolores de cabeza son una preocupación importante para muchos estadounidenses, ya que cada año representan aproximadamente el 3% de las visitas a las salas de emergencia (Dolor de cabeza 2018; 58 [4]: 496-505). La mayoría de esas visitas son por migrañas.

Según el conferencista Kevin Mercer, PharmD, residente de farmacia de medicina de emergencia PGY-2 en el Hospital Johns Hopkins, en Baltimore, muchas instituciones han desarrollado sus propios "cócteles para la migraña" para tratar estos dolores de cabeza. Los protocolos típicamente incluyen un anticolinérgico, un dopaminérgico y un antiinflamatorio no esteroideo. Pero, dijo que estos cócteles no siempre funcionan.

Durante años, los proveedores han experimentado con otras estrategias para aliviar las migrañas refractarias. Un tratamiento algo sorprendente que se apoya en alguna evidencia es el propofol. El propofol activa los receptores GABA (a), causando depresión global del sistema nervioso central. En un estudio con 77 pacientes con dolor de cabeza intratable, 63 informaron un alivio completo después del propofol IV a una dosis promedio de 110 mg (Headache 2000; 40 [3]: 224-230); otro estudio más pequeño con 18 pacientes mostró que el 90% experimentó al menos un poco de alivio con el sedante (Headache 2002; 42 [7]: 638-641). Un ensayo controlado aleatorio que incluyó a 90 pacientes que habían acudido a urgencias informó una disminución más rápida y substancial del dolor entre los pacientes que recibieron propofol que entre los que recibieron dexametasona (BMC Neurol 2012; 12: 114).

En base a esto, el farmacéutico Mercer, doctor en farmacia, sugirió que los médicos del servicio de urgencias podrían considerar el propofol para pacientes con migraña refractaria, pero advirtió que "no hay grandes ensayos controlados aleatorios multicéntricos que demuestren seguridad y eficacia". En consecuencia, sugirió que las instituciones desarrollen un protocolo multidisciplinario que estandarice los tipos de pacientes que pueden beneficiarse del propofol, las estrategias de dosificación y el monitoreo.

La doctora en farmacia Mishler estuvo de acuerdo en que el propofol es "algo para usar como última alternativa" para tratar las migrañas que no han respondido a otras opciones. Aunque algunos proveedores pueden estar en desacuerdo con la sugerencia, tener datos que respalden sus beneficios para la migraña refractaria ayudará, dijo a Pharmacy Practice News, y agregó que, si la idea de propofol para la migraña "se presenta de la manera correcta, creo que la gente estará abierta a aceptarlo."

### Una opción menos dolorosa para la taquicardia

Una de las razones más comunes por las que los pacientes acuden al servicio de urgencias es por tener una frecuencia cardíaca acelerada y falta de aliento, síntomas característicos de la taquicardia supraventricular (TSV). Durante años, los proveedores han recurrido instintivamente a la adenosina, el agente de primera línea para la TSV que puede calmar los síntomas en cuestión de segundos. Pero según Jaxson Burkins, doctor en farmacia, especialista de farmacia clínica en medicina de emergencia en el Hospital Mount Sinai en Chicago no es una solución perfecta. La adenosina es costosa y difícil de administrar; debe administrarse mediante un impulso intravenoso rápido, seguido de 20 ml de solución salina normal, dijo. Además, duele. "He visto a hombres adultos llorar después de recibir adenosina", agregó el Dr. Burkins.

Algunos pacientes, dijo, pueden tener otra opción. Para los pacientes que son relativamente estables y pueden esperar un minuto o dos para obtener alivio, el Dr. Burkins recomendó considerar el uso de un bloqueador de los canales de calcio, como diltiazem o verapamilo. Los efectos tardan de dos a tres minutos en activarse, pero son fáciles de administrar y cómodos para los pacientes, anotó. Lo más importante, según el Dr. Burkins, ambos tipos de medicamentos muestran la misma eficacia. "Si puede esperar los dos o tres minutos adicionales en un paciente estable", dijo, "podría considerar el uso de un bloqueador de los canales de calcio en lugar de la adenosina".

La Dra. Mishler dijo que todavía prefiere la adenosina porque la conoce y sabe que funciona. Sin embargo, algunos pacientes que parecen tener TSV pueden tener algo más, en cuyo caso un bloqueador de los canales de calcio podría ser beneficioso. "Muchas veces, lo que pensamos que podría ser TSV es en realidad fibrilación auricular o [aleteo auricular], y no se sabe hasta que disminuye la frecuencia cardíaca", dijo. "Y el tratamiento para la fibrilación auricular o el flutter auricular es un bloqueador de los canales de calcio".

### Uso —y mal uso— de gabapentinoides

La epidemia de opioides no se limita a los opioides. A medida que los pacientes buscan medicamentos alternativos para aliviar el dolor, otros medicamentos también pueden causar preocupación. Este es ahora el caso de la gabapentina y la pregabalina (Lyrica, Pfizer), tratamientos comunes para el dolor neuropático que han crecido en popularidad a medida que los proveedores intentan encontrar formas menos adictivas para combatir el dolor. No es sorprendente que esto haya provocado un aumento de las visitas al servicio de urgencias de los pacientes que toman demasiados gabapentinoides, según Larissa Woloszczuk, doctora y farmacéutica clínica en medicina de emergencia en el Centro Médico Regional Atlanticare, en Nueva Jersey.

La Dra. Woloszczuk explicó que los gabapentinoides actúan sobre una subunidad de un canal de calcio dependiente de voltaje, provocando una entrada de calcio, lo que ocasiona una disminución de las neuronas excitables. Cuando los pacientes toman dosis altas, de 800 mg o más, informan efectos sedantes o euforia. Incluso dosis más altas pueden provocar alucinaciones o estados disociativos, "descritos como una sensación de zumbido o estado de zombie", dijo la Dra. Woloszczuk. No es sorprendente que los pacientes que toman gabapentina y

pregabalina sean más propensos a abusar de los opioides y puedan experimentar efectos más fuertes con los opioides, dijo. "Frecuentemente vemos sobredosis", advirtió. "Entonces, es algo que hay tener en cuenta".

Por ahora, la Dra. Woloszczuk advirtió a los farmacéuticos que deben ser conscientes del potencial de abuso de estos medicamentos y que vigilen su cambiante situación legal: la pregabalina está incluida en el Schedule V y algunos estados, incluyendo el estado natal de la Dra. Woloszczuk, Nueva Jersey, están tomando sus propias medidas legislativas con la gabapentina, y la colocan en un programa de monitoreo de medicamentos de venta con receta (PDMP). "Es bueno mirar el PDMP y ver [si] los pacientes que están llegando con sobredosis de opioides [están] simultáneamente usando gabapentinoides".

Además, la Dra. Mishler dijo que buscaría cualquier otro signo típico de abuso, como que los pacientes se hayan quedado sin receta antes de lo esperado, diciendo que la perdieron o que se la robaron. "Si sospecha que esto está sucediendo", dijo, "debe abordarlo con el médico de cabecera del paciente".

Las fuentes no informaron relaciones financieras relevantes. Estas perlas se presentaron en la reunión clínica de mitad de año ASHP 2018, en Anaheim, California.

### Cerrar la brecha ambulatoria en la administración de antibióticos (*Closing the ambulatory antibiotic stewardship gap*)

Karen Blum

*Pharmacy Practice News*, 31 de julio de 2019

<https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/08-19/Closing-the-Ambulatory-Antibiotic-Stewardship-Gap/55572>

Traducido por Salud y Fármacos

A medida que las organizaciones de salud y las agencias reguladoras reconocen cada vez más que los esfuerzos para hacer un buen uso de los antimicrobianos deben extenderse a los entornos de la atención ambulatoria, los farmacéuticos están en una posición única para desarrollar y liderar estos programas, dijeron los conferiantes en las Reuniones y Exhibiciones de Verano de ASHP 2019.

Rebekah H. Wrenn, doctora en farmacia y farmacéutica de enfermedades infecciosas en el Hospital de la Universidad de Duke de Durham, Carolina del Norte dice que no hay pautas nacionales para la administración ambulatoria a pesar de que la mayoría de los antibióticos se usan en ese entorno. En 2016, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) trataron de cerrar esa brecha con el lanzamiento de su informe "Elementos centrales de la administración de antibióticos para pacientes externos" (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65 [6]: 1-12), que incluye cuatro componentes clave: un compromiso demostrado para optimizar la prescripción de antibióticos y la seguridad del paciente; implementar al menos una política o práctica para mejorar la prescripción de antibióticos; utilizar un sistema para monitorear la prescripción de antibióticos y proporcionar retroalimentación; y brindar educación a médicos y pacientes sobre la prescripción adecuada de antibióticos.

La Dra. Wrenn señaló que en 2015 se escribieron 266 millones de recetas de antibióticos para pacientes ambulatorios, y un

estudio de 2016 que incluía a 184.000 visitas ambulatorias encontró que el 30% de las recetas de antibióticos eran innecesarias, se ofrecían para afecciones virales o bacteriuria asintomática (JAMA 2016; 315 [17]: 1864 -1873). En general, "el 50% de las veces que se prescribía un antibiótico, se usó de manera inapropiada" dijo la Dra. Wrenn, el médico seleccionó el medicamento incorrecto, la dosis incorrecta o la duración incorrecta. "Hay muchas áreas para mejorar".

La Joint Commission, ha propuesto para su Programa de Acreditación de Atención Médica Ambulatoria, un estándar de gestión de medicamentos que requiere que la organización priorice el uso apropiado de antimicrobianos, dijo Lucas Schulz, doctor en farmacia, coordinador clínico de enfermedades infecciosas de la University of Wisconsin (UW) Health de Madison. Esto es parecido a los elementos centrales del programa de los CDC, que requieren que haya una persona responsable de: desarrollar y monitorear las actividades de administración; establecer protocolos y pautas; ofrecer educación a pacientes y familiares sobre antibióticos; y recopilar, analizar e informar datos. Los farmacéuticos, siendo reconocidos expertos en el manejo de medicamentos, están bien posicionados para asumir estos roles, dijo.

En 2016, UW Health financió a un farmacéutico clínico a tiempo completo para supervisar los programas de administración ambulatoria, pediátrica y regional. Esto incluía como tareas principales las siguientes:

- auditar las prescripciones de antimicrobianos y proporcionar retroalimentación al prescriptor;
- desarrollar y mantener herramientas clínicas para pacientes pediátricos y los pacientes que se atienden en la clínica, incluyendo las guías de práctica clínica, protocolos de delegación y sets actualizados de prescripción para apoyar la decisión clínica;
- colaborar con el servicio de control de infecciones en iniciativas relacionadas con las infecciones adquiridas en los servicios médicos;
- coordinar la educación antimicrobiana centrada en el médico y el paciente.

Algunos de los beneficios de contar con este farmacéutico adicional incluyeron una mejor facilitación de las transiciones en la atención, menor variación en los antimicrobianos utilizados y un mejor cumplimiento normativo, señaló la Dra. Wrenn.

### Lo que puede hacer

Los farmacéuticos pueden aplicar una amplia gama de soluciones para promover la administración apropiada de antibióticos en el entorno ambulatorio:

**Intente la técnica de "impulsar"**. Esta estrategia implica acciones como colocar carteles en las salas de examen de la clínica que indiquen el compromiso de su institución con recetar antibióticos a pacientes ambulatorios solo cuando sea necesario. Solo esto redujo la prescripción de antibióticos un 19% entre 14 médicos en cinco clínicas del área de Los Ángeles (JAMA Intern Med 2014; 174 [3]: 425-431). "Esa es una reducción bastante buena cuando piensas en cuánto cuesta colocar un póster", dijo la Dra. Wrenn. "También es una estrategia fácil de implementar en más sitios".

El hospital universitario de Duke llevó a cabo un ensayo similar en pacientes con infección del tracto urinario, mostrando carteles y ofreciendo sesiones educativas de una hora a proveedores clínicos ambulatorios sobre los fármacos preferidos. Aunque después de la intervención observaron una mejora inicial en el comportamiento del prescriptor, con el tiempo se fue revertiendo, lo que indica que "no se puede entrar, impartir educación, darse palmadas en la espalda y marcharse" dijo.

**Ajustar los pedidos electrónicos**. Por ejemplo, la Dra. Wrenn y sus colegas eliminaron el tiempo predeterminado de la duración del tratamiento con antibióticos del sistema de pedidos electrónicos para prescriptores ambulatorios, obligándolos a considerar la duración adecuada. Esto evitó 1.202 días de exposición a fluoroquinolonas en los tres meses posteriores a la intervención. La Universidad de Wisconsin Health adoptó un enfoque diferente al desacoplar el análisis de orina del urocultivo. Ahora, si un médico ordena un análisis de orina, tiene que explicar por qué.

**Confrontar los factores modificables que influyen en la prescripción ambulatoria**. Estos incluyen la experiencia y el conocimiento de los médicos, y la educación y comprensión del paciente de la importancia del uso apropiado de antimicrobianos, así como factores no modificables como el tipo de seguro y el volumen de pacientes que maneja la clínica.

**Realizar entrevistas más exhaustivas con los pacientes**. Estas conversaciones pueden centrarse en las alergias a medicamentos y las pruebas cutáneas de alergia a la penicilina, que pueden ayudar a identificar a las personas con alergias verdaderas a medicamentos y reducir el uso de ciertos antibióticos.

**Ofrecer retroalimentación a los prescriptores**. Estas conversaciones pueden dirigirse al desempeño de los prescriptores cuando recetan antibióticos en comparación con sus pares, o hacer que justifiquen en las historias de los pacientes por qué recetan un antibiótico, y todo eso puede ayudar a mejorar el uso apropiado de los medicamentos. La Universidad de Wisconsin Health agregó un paso a la prescripción electrónica en el que los prescriptores hacen clic en los tipos de diagnóstico y tipo de infección asociados con la prescripción de antibióticos.

Si todo lo demás falla, dijo el Dr. Schulz, entonces puede gastar dinero. Un estudio en Inglaterra encontró que proporcionar fondos adicionales a los médicos generales para mejorar la prescripción adecuada reduce el uso de antibióticos entre 4% y 10% (BMJ 2016; 352: i1499).

**Walmart, a medida que avanza hacia la atención primaria evalúa los servicios de odontología y de salud mental**  
(*Walmart tests dentistry and mental care as it moves deeper into primary health*)

Christina Farr y Lauren Thomas

CNBC, 29 de agosto de 2019

<https://www.cnb.com/2019/08/29/walmart-is-piloting-health-clinic-at-walmart-health-in-georgia.html>

Traducido por Salud y Fármacos

**Nota de los editores de Salud y Fármacos:** Reproducimos esta noticia para informar y alertar sobre las violaciones éticas que

algunas grandes empresas ejecutan con el beneplácito de los políticos, en este caso de EE UU. Está bien establecido que una persona o empresa que ofrece servicios de atención médica no debería vender medicamentos. Sus prescripciones médicas corren el riesgo de estar influenciadas por la posible ganancia que obtendría de la venta de medicamentos. Por eso la gran mayoría de las legislaciones de los países no permiten que los médicos vendan medicamentos. El hecho de que en EE UU las grandes, por no decir, gigantes empresas como Walmart o Amazon vendan medicamentos o aparatos sanitarios y ofrezcan servicios de atención de médica contradice principios éticos fundamentales. Es como si los generales fueran dueños de empresas de material de guerra, o las petroleras fabricaran automóviles. Es de esperar que los políticos de otros países no permitan que el ejemplo de estas empresas de EE UU penetre sus fronteras, o que prohíban el funcionamiento de las empresas que utilizan modelos similares.

Walmart, el minorista más grande del mundo, está dando pasos más decididos en el mercado de la atención primaria y la salud mental, y va a abrir una nueva clínica llamada Walmart Health en Georgia [un pueblo con una población de algo algo más de 13.000].

Recientemente, la compañía actualizó su sitio web con un enlace a Walmart Health, describiendo su "centro más reciente en Dallas, GA". También abrió su portal en línea "Walmarthealth.com", donde los pacientes pueden programar citas. Walmart está inicialmente probando el concepto en una clínica y podría abrir más en el futuro, según personas familiarizadas con el asunto que pidieron no ser identificadas porque los planes son confidenciales.

La ubicación de Dallas, que abrirá sus puertas el próximo mes, brindará a los pacientes acceso a atención primaria integral y de bajo costo, incluyendo problemas de salud mental. La clínica está en un edificio separado, al lado de una tienda Walmart, para dar una sensación de privacidad a los pacientes.

El sitio web indica que las primeras citas estarán disponibles el 13 de septiembre, y la compañía ofrecerá atención primaria, odontología, consejería, laboratorios, radiografías y audiología, entre otros servicios. Sean Slovenski, a quien Walmart reclutó de Humana [una aseguradora de salud], lidera los esfuerzos de la clínica, dijeron personas familiarizadas con la iniciativa.

Walmart ya es una de las compañías farmacéuticas más grandes de EE UU, y en casi todas sus 4.700 ubicaciones en EE UU tiene una sección para los medicamentos de venta con receta. La compañía dijo que la salud y el bienestar, que incluye servicios farmacéuticos, clínicos y ópticos, representaron aproximadamente 9%, o US\$36.000 millones, de sus aproximadamente US\$332.000 millones en ventas en EE UU durante el último año fiscal.

La compañía no había ofrecido previamente servicios de salud mental, pero en 2018 alquiló espacio en una de sus tiendas de Texas a una compañía externa de salud mental, debido a la escasez de profesionales en la región. Esa experiencia ha

ayudado a informar la visión de la compañía sobre cómo puede tener un mayor impacto, dijeron.

Un portavoz de Walmart confirmó la apertura de la clínica.

"Walmart se compromete a hacer que la atención médica sea más asequible y accesible para los clientes de las comunidades que servimos", dijo el representante. "El nuevo centro Walmart Health en nuestra tienda de Dallas, Georgia, ofrecerá precios bajos y transparentes para servicios de salud clave para nuestros clientes locales. Esperamos compartir más detalles cuando se abra la instalación el próximo mes".

La atención primaria es un mercado nuevo para Walmart y tiene que competir con un conjunto diferente de compañías, que van desde grandes sistemas de salud hasta negocios emergentes como One Medical, Circle Medical y Forward. La oportunidad distintiva de Walmart es que aproximadamente 140 millones de personas visitan sus tiendas cada semana, y tiene alrededor de 1,5 millones de empleados estadounidenses repartidos en ciudades de todos los tamaños, incluso en áreas rurales donde hay escasez de servicios de atención médica.

"Yo pondría esto en la amplia categoría de minoristas que buscan servicios que les brinden la oportunidad de crecer", dijo Tom Lee, fundador de One Medical y CEO de la empresa emergente de atención primaria Galileo Health, en una entrevista. "Las iniciativas dentro de la tienda han tenido un éxito mixto y este es un intento de probar algo más independiente". Lee dijo que no estaba al tanto de los planes de Walmart.

Walmart ha ofrecido anteriormente lo que llama Care Clinics en Texas, Carolina del Sur y Georgia, pero estas forman parte de las tiendas minoristas existentes en lugar de tener su propio sitio. El costo de una cita varía entre US\$59 y US\$99, aunque la compañía acepta muchos de los planes de seguro de salud más grandes.

La nueva clínica contará con proveedores de salud, incluyendo enfermeras, para ofrecer consultas, vacunas y pruebas de laboratorio, dijeron personas familiarizadas con el asunto. Los servicios adicionales incluyen pruebas de audición, sesiones de terapia mental de 60 minutos y pruebas de visión.

Amazon, el rival de Walmart, también ha estado dando un gran impulso a la salud. CNBC informó que la compañía ha estado abriendo clínicas de atención primaria en su oficina principal en Seattle. Adquirió la farmacia en línea PillPack por unos US\$750 millones en 2018, en un intento para entrar en la venta de medicamentos de receta y competir con compañías como CVS y Walgreens.

Walmart tiene una cultura de poner a prueba nuevas ideas en entornos más pequeños, incluyendo la entrega de alimentos a los hogares y experimentar con inteligencia artificial en una tienda Neighborhood Market en Levittown, Nueva York. Si logra probar que el modelo funciona, la compañía generalmente trata de incrementar las ofertas en otras ubicaciones.

## Utilización

### ¿Necesita todas esas medicinas? Cómo hablar con su médico para deshacerse de algunas

*(Do you need all those meds? How to talk to your doctor about cutting back)*

Luisa Torres

National Public Radio, 15 de Agosto de 2019

[https://www.npr.org/sections/health-shots/2019/08/15/751272016/do-you-need-all-those-meds-how-to-talk-to-your-doctor-about-cutting-back?utm\\_medium=RSS&utm\\_campaign=health](https://www.npr.org/sections/health-shots/2019/08/15/751272016/do-you-need-all-those-meds-how-to-talk-to-your-doctor-about-cutting-back?utm_medium=RSS&utm_campaign=health)

Traducido por Salud y Fármacos

Es un problema frecuente entre los adultos mayores. Es posible que tenga más de un médico y cada uno le recete un medicamento diferente para una enfermedad diferente. Antes de que se de cuenta, está tomando múltiples medicamentos y comienza a sentirse cansado, mareado o con náuseas. Su médico lo interpreta como síntoma de una nueva enfermedad y le receta otro medicamento.

La sobremedicación es un peligro para la salud de los adultos mayores que sus médicos a menudo pueden pasar por alto. "Es más fácil para los médicos comenzar con otro medicamento que evaluar cada medicamento que está tomando", dice Leah Rorvig, geriatra y profesora asistente de medicina en la Universidad de California en San Francisco.

El problema es que a medida que envejecemos nos volvemos cada vez más sensibles a los efectos secundarios de los medicamentos, dice Rorvig. Por ejemplo, a los adultos mayores a veces se les receta una clase de medicamentos conocida como inhibidores de la bomba de protones para tratar la acidez estomacal. Rorvig explica que este tipo de medicamento puede causar debilitamiento de los huesos, lo que pone a las personas mayores en mayor riesgo de caídas y fracturas.

Alrededor de un tercio de los adultos estadounidenses de entre 60 y 79 años usaron cinco o más medicamentos de venta con receta en los últimos 30 días, según un informe de agosto de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

Y cuantos más medicamentos de venta con receta tome, mayor será su riesgo de sufrir una reacción adversa, dice Michael Steinman, geriatra y profesor de medicina en la Universidad de California en San Francisco.

Los eventos adversos incluyen síntomas inexplicables como diarrea, estreñimiento, aturdimiento, pérdida de peso, náuseas, confusión, dificultad para dormir o dormir demasiado, dice Steinman.

"Esto no garantiza que ninguno de los síntomas se deba a un medicamento [en particular]. Pero si no lo considera, a menudo esta causa no se reconocerá", agrega.

Y algunos de estos síntomas aumentan el riesgo de caídas, lo que contribuye a un número creciente de muertes entre los ancianos.

Aunque algunos adultos mayores realmente necesitan tomar múltiples medicamentos de venta con receta, no siempre es el caso. Es por eso que algunos médicos que trabajan con personas

de edad avanzada sugieren que se considere desprescribir, reducir la dosis de medicamentos que podrían estar causando daño o eliminarlos por completo bajo la supervisión de un médico.

Los familiares de adultos mayores pueden tener interés en vigilar sus recetas, dice Barbara Farrell, farmacéutica y científica clínica del Instituto de Investigación Bruyère en Ontario, Canadá, que codirige un proyecto que publica pautas de prescripción para ancianos. Un buen momento para hablar con el médico de su ser querido sobre la posible eliminación de algunos medicamentos es cuando nota un cambio significativo en su salud. Por ejemplo, preste atención si de repente se vuelven más frágiles o son diagnosticados con una enfermedad grave. Si comienzan a saltarse medicamentos o a esconder píldoras, eso también es una señal de advertencia, dice Farrell.

Pero revisar las recetas no es lo mismo que interrumpirlas, dice Steinman. "Realmente estamos optimizando los medicamentos, interrumpiendo los que causan daño, pero también reconociendo si falta algo que deberíamos prescribir porque puede ser útil" dice.

Investigación preliminar muestra que desprescribir podría reducir el deterioro cognitivo, así como las derivaciones a centros de atención aguda y la mortalidad. Como anécdota, dice Farrell, ella ve que la calidad de vida de sus pacientes mejora cuando dejan de tomar ciertos medicamentos.

Aquí hay algunas maneras simples de evaluar y administrar los medicamentos de venta con receta, o de ayudar a un ser querido a hacerlo, incluyendo hablar con su médico para averiguar si la desprescripción es el camino correcto.

### Programa una visita al médico para revisar los medicamentos

"Una de las razones por las cuales las personas dejan que estos problemas persistan es que generalmente cuando acuden a su médico, las visitas giran en torno a un problema médico" dice Steinman. Programe una visita al médico para revisar específicamente sus medicamentos. Haga preguntas sobre para qué sirve cada medicamento recetado y si hay alguno que no sea necesario. También debe hablar sobre cualquier síntoma nuevo y preguntar si podrían estar relacionados con los medicamentos que toma.

Rs buena idea revisar todos los medicamentos que toman las personas mayores de 80 años una vez al año, dice Farrell.

### Sepa qué medicamentos está tomando y por qué

Para preparar la reunión con el médico, Farrell recomienda hacer una tabla con una columna para cada uno de los siguientes títulos: el nombre del medicamento, la razón para tomarlo, quién lo recetó, cuándo comenzó a tomarlo, si está funcionando y los efectos secundarios. Ella sugiere hacer una tabla para cada tipo de medicamentos. Por ejemplo, un cuadro para medicamentos para la diabetes y otro para todos los medicamentos para el dolor.

"Esto ayuda a los médicos a ver muy rápidamente el panorama general de cada condición" dice ella.

También debe asegurarse de saber cuánto tiempo se supone que debe tomar los medicamentos. Algunos solo están destinados a resolver problemas a corto plazo.

### **Planifique múltiples visitas al médico para reducir de manera segura el número de medicamentos**

Desprescribir requiere un cierto compromiso del paciente para seguir un plan, dice Rorvig. En la práctica, ella generalmente va dejando de recetar los medicamentos paulatinamente, uno por uno, para ver cómo responde el paciente. Si la respuesta es positiva, esto podría indicar que el paciente no necesitaba el medicamento. Todo esto requiere citas médicas continuas, cada dos o tres meses.

### **Discuta sus objetivos y preferencias de tratamiento**

"A veces creo que la gente asume que su médico conoce sus preferencias. No asuma eso", dice Farrell. Por ejemplo, tenía un paciente de 93 años que quería caminar por el campo de fútbol para poder ver a sus nietos jugar al fútbol, pero no podía porque su medicamento para bajar el colesterol le provocaba dolor en las piernas. "Detuvimos su medicamento para bajar el colesterol, lo ayudamos con algunos ejercicios de fuerza y su dolor desapareció. Pudo caminar y estaba emocionado" dice Farrell.

### **Considere estrategias no farmacológicas**

Los tratamientos no farmacológicos son una buena alternativa para algunas afecciones. Por ejemplo, Farrell dice que considere cambiar a café descafeinado en lugar de tomar pastillas para dormir, que podrían causar somnolencia y aumentar el riesgo de caídas. La terapia cognitiva conductual podría ser más efectiva y segura para tratar el insomnio que tomar un medicamento. Farrell también recomienda usar andadores para minimizar el dolor de rodilla y cadera, y reducir la dependencia de los analgésicos.

### **Mantenga informado a su médico**

Asegúrese de que su médico sabe cuándo comienza un nuevo medicamento, quién lo recetó y por qué, dice Farrell. Esto es importante cuando recibe recetas de un médico que no es su médico de familia, como un especialista o un médico de emergencias. "A menudo depende del paciente hacer un seguimiento de esa información y comunicarla a los diferentes prescriptores" dice. Si siente que el nuevo medicamento no le aporta beneficios hable con su médico.

### **Sea inteligente al ir agregando recetas**

Si un médico sugiere un nuevo medicamento, Rorvig recomienda verificar la lista de Beers, una publicación de la American Geriatrics Society que enumera los medicamentos que son potencialmente inapropiados para la mayoría de los adultos mayores.

Farrell recomienda recurrir a su farmacéutico para obtener información sobre las posibles interacciones farmacológicas y reacciones adversas. También pueden ayudarle a preparar preguntas para su médico e informarle sobre las decisiones de qué medicamentos se podrían eliminar. "Creo que algo que es exclusivo de los farmacéuticos es que estamos capacitados para identificar los efectos secundarios de los medicamentos" dice.

### **Vea a un geriatra**

Rorvig sugiere que los pacientes mayores vean a un geriatra en lugar de a un médico de atención primaria. "Los geriatras estarán

mejor preparados para ayudar con los problemas médicos específicos de un adulto mayor" dice. Ella los recomienda especialmente para pacientes mayores con múltiples problemas de salud. "Un geriatra revisará automáticamente todas sus medicinas y comenzará a quitar cosas que no creen que sean beneficiosas" dice.

### **El consumo de Vit D ¿fortalece los huesos?**

*Salud y Fármacos*, 20 de octubre de 2019

En EE UU, una proporción relativamente alta de adultos sanos (3%) consume diariamente altas dosis de vitamina D (4.000 ui). Los suplementos de vitamina D oscilan entre 400 y 10.000 ui diarias, y según metaanálisis recientes no se ha demostrado que los suplementos de vitamina D sirvan para mejorar la osteoporosis, la prevención de caídas o de fracturas. Burt et al [1] quisieron averiguar si el consumo de altas dosis de vitamina D tiene un impacto positivo en la densidad ósea y en la fuerza del hueso.

Para responder a esa pregunta realizaron un ensayo clínico, doble ciego, de tres años de duración y aleatorizaron a 373 participantes sanos (excluyeron a los que presentaban signos de osteoporosis, trastornos del metabolismo de la Vit D o que habían recibido algún tratamiento por problemas de metabolismo óseo), entre 55 y 70 años a recibir diariamente 400, 4.000 o 10.000 ui de vitamina D. Se instruyó a los participantes que no consumieran más de 200ui de vitamina D con la dieta (es la cantidad que los adultos suelen consumir). Se utilizaron cuestionarios de consumo de alimentos para verificar si cumplían con esa recomendación y para medir el consumo de calcio. Los participantes que consumían menos calcio del recomendado (1200mg por día) recibieron un suplemento de citrato de calcio (de 300 a 600 mgr diarios) hasta alcanzar la dosis recomendada.

Para medir la densidad ósea y el riesgo de fracturas utilizaron la tomografía periférica computarizada de alta resolución (HR-pQCT) en la parte distal de la tibia y el radio al inicio del estudio y a los 6, 12, 24 y 36 meses. La HR-pQCT permite estudiar la densidad ósea volumétrica y la microarquitectura y estimar la fortaleza del hueso. Para medir la fuerza del hueso se estudió la composición del hueso (utilizando FAIM) en la parte distal del radio y de la tibia. Además, se hicieron análisis de muestras biológicas (para detectar efectos adversos), estudios de equilibrio, funcionalidad ósea y calidad de vida.

Este estudio no logró demostrar que los suplementos de vitamina D contribuyan a mejorar la densidad ósea ni la fortaleza del hueso. En realidad, las dosis de 10.000 ui tuvieron el efecto contrario, se asociaron a una mayor pérdida de hueso (tanto en el radio como en la tibia), pero este hallazgo no se considera definitivo y debería confirmarse en otros estudios. Los suplementos tampoco tuvieron un impacto en la fuerza del hueso.

Durante el estudio se detectaron 44 eventos adversos en 38 participantes. El más frecuente fue hipercalcemia e hipercalciuria, y se correlacionaron con las dosis de vitamina D.

Desde el punto de vista de la salud ósea, los suplementos de vitamina D solo se justifican cuando hay una deficiencia de dicha

vitamina. Los efectos adversos del consumo innecesario de vitamina D merecen un estudio más detallado.

1. Burt LA et al. Effect of high dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength. A randomized clinical trial. JAMA 2019; 322(8):736-745; doi:10.1001/jama.2019.11889

### Utilización de antibióticos y su monitoreo

Salud y Fármacos, 20 de octubre de 2019

Uno de los retos más importantes para la salud pública es el continuo aumento de la resistencia antimicrobiana, porque debilita la capacidad de nuestros sistemas para luchar contra infecciones que amenazan la vida. Para responder a este problema la OMS aprobó un plan de acción llamado Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (<https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/es/>), que tiene como objetivo promover el acceso sostenible a antimicrobianos seguros y eficaces.

Muchos países de altos ingresos tienen programas para monitorear el uso de antibióticos, lo que les permiten ir impulsando medidas y políticas para mejorar su uso. Esto no sucede con tanta frecuencia en los países de bajos y medianos ingresos. Para subsanar esta falencia, la OMS desarrolló un sistema de monitoreo estándar, utilizando datos de ventas, para los países que no cuentan con este sistema de vigilancia. El primer informe sobre consumo de antibióticos en estos países lo publicó la OMS en noviembre de 2018, y Tao et al. [1] resumieron algunos de los resultados.

El informe de la OMS presenta el consumo de antibióticos en 2015 en 65 países, incluyendo 15 países de medianos y bajos ingresos para los que no había información previa. Los que más antibióticos utilizan consumen hasta 16 veces más que los que menos consumen, lo que probablemente indica que algunos países consumen demasiados y otros no llegan a cubrir sus necesidades mínimas.

Los antibióticos que más se consumen son los que la lista esencial de medicamentos de la OMS clasifica como de primera y segunda línea, es decir que tratan las infecciones más frecuentes. Los antibióticos que la OMS clasifica como “en observación”, porque tienen mayores probabilidades de generar resistencias, constituyeron entre el 20% y el 50% de los antibióticos recetados. Los antibióticos clasificados como reservados, es decir que se deben utilizar solo en última instancia, se consumieron exclusivamente en los países de altos ingresos.

Según Tao et al [1] este primer estudio que ha realizado la OMS también ha permitido que algunos países adopten medidas para mejorar el uso de antibióticos. Por ejemplo, en Costa de Marfil ha incluido códigos en los productos médicos para mejorar su trazabilidad. Bangladesh monitoreará la calidad de los antibióticos más vendidos.

Los países de altos ingresos también han mejorado el uso de antibióticos gracias a sus sistemas de monitoreo. Por ejemplo, cuando Francia y Bélgica se percataron que consumían más antibióticos que otros países europeos lanzaron una campaña que

logró disminuir la prescripción. Australia y Eslovenia restringieron el uso de ciertos antibióticos y monitorearon la prescripción. Corea del Sur, para eliminar los incentivos perversos, prohibió que los médicos prescriptores dispensaran antibióticos. En general el acceso a los datos de monitoreo de consumo de antibióticos entre los humanos y en veterinaria ha permitido que los países entiendan mejor la relación entre el consumo de antibióticos por estas dos poblaciones y el desarrollo de resistencias.

Es importante, mantener y fortalecer los programas de monitoreo de consumo de antibióticos, tanto entre humanos como en veterinaria, para desarrollar y coordinar estrategias nacionales que impidan el desarrollo de resistencias a los antibióticos y priorizar los esfuerzos hacia las áreas de mayor impacto.

1. Tao W, Ivanovska V, Schewickert B, Muller A. Proxy indicators for antibiotic consumption; surveillance needed to control antimicrobial resistance. Bulletin WHO 2019; 97:3-3A

### Muchos estadounidenses usan equivocadamente la aspirina para prevenir enfermedades cardíacas (*Many Americans mistakenly use aspirin to prevent heart disease*)

Linda Carroll

Reuters, 22 de julio de 2019

<https://www.reuters.com/article/us-health-heart-aspirin/many-americans-mistakenly-use-aspirin-to-prevent-heart-disease-idUSKCN1UH2F0>

Traducido por Salud y Fármacos

Según un nuevo estudio, muchos estadounidenses toman regularmente aspirina, sin que se la haya recomendado un médico, creyendo que protegerá sus corazones. El problema es que, según los expertos, para quienes aún no tienen una enfermedad cardíaca, la aspirina tiene algunos efectos secundarios peligrosos, como hemorragias cerebrales.

Si bien los médicos solían apoyar el consumo diario de dosis bajas de aspirina para prevenir ataques cardíacos y derrames cerebrales, tres ensayos clínicos importantes de principios de 2018 descubrieron que, en personas sin enfermedad cardíaca, los riesgos del medicamento superaban los beneficios. Los ensayos llevaron a la American Heart Association y al American College of Cardiology a cambiar las pautas de práctica clínica en personas con un riesgo bajo o moderado de enfermedad cardíaca. Según estas instituciones, a estas personas hay que advertirles que cualquier beneficio de tomar una dosis diaria baja de aspirina no compensa el riesgo de hemorragia interna y otros efectos secundarios.

Por eso los resultados del nuevo estudio, publicado en *Annals of Internal Medicine*, son tan preocupantes, dijo la coautora Christina Wee, investigadora e internista en el Centro Médico Beth Israel Deaconess y profesora asociada de medicina en la Facultad de Medicina de Harvard.

"Descubrimos que una cuarta parte de los adultos mayores de 40 años que no tienen enfermedades cardíacas están tomando aspirina regularmente", dijo Wee. "Y lo que es más preocupante, la mitad de los adultos mayores de 70 años que no tienen enfermedades cardíacas o derrames cerebrales están tomando

aspirina regularmente. La aspirina aumentará el riesgo de hemorragia y el desarrollo de úlceras, independientemente de la edad, pero cuanto más mayor, mayor el riesgo".

Si bien los datos utilizados en el estudio se recopilaron antes de que aparecieran las nuevas directrices, "sospechamos que las cosas no han cambiado mucho", dijo Wee.

Los datos provienen de la muestra de adultos de la Encuesta Nacional de Salud (NHIS) de 2017, una encuesta sobre la salud y discapacidad entre los adultos de EE UU, que se hace cara a cara en los hogares y es representativa a nivel nacional.

Wee y sus colegas analizaron las respuestas de 14.328 participantes en la encuesta cuya edad promedio fue de 57,5 años. Entre los mayores de 40 años que no tenían enfermedades del corazón, el 23,4% informó tomar aspirina diariamente para proteger su corazón. Extrapolando, eso resultaría en aproximadamente 29 millones de estadounidenses. De estos, el 22,8% (que representa 6,6 millones) lo hicieron sin la recomendación de su médico.

Casi la mitad (44,6%) de los adultos de 70 años o más, sin enfermedad cardiovascular, dijeron que estaban usando aspirina para prevenir la enfermedad cardíaca. Y tener antecedentes de úlceras no parecía evitar que estas personas mayores tomaran una aspirina diaria.

En general, Wee y sus colegas estiman que casi 30 millones de estadounidenses mayores de 40 años usan aspirina para prevenir enfermedades cardiovasculares, incluyendo casi la mitad de las personas mayores que dijeron que no tenían enfermedad cardíaca y una cuarta parte de los adultos sin enfermedad cardíaca, pero con antecedentes de úlceras

Wee no recomienda que todos dejen de tomar aspirina. Más bien, dijo, antes de hacer cualquier cambio, la gente debería discutir el problema con sus médicos. Esto se debe a que puede ser difícil calcular el riesgo exacto de enfermedad cardíaca, dijo Wee, señalando que la aspirina todavía se recomienda para algunos.

Además, Wee dijo: "Quiero enfatizar que estas nuevas pautas se refieren solo a las personas que no tienen enfermedad cardíaca, no han tenido un accidente cerebrovascular y no tienen ninguna otra razón convincente para tomar aspirina".

Los nuevos hallazgos "son sin duda un llamado a la acción" dijo el Dr. Prashant Vaishnava, cardiólogo del Hospital Mount Sinai y director de Calidad y Servicios para pacientes hospitalizados de Mount Sinai Heart, en la ciudad de Nueva York. "Destaca que hay más de seis millones de personas que toman dosis bajas de aspirina todos los días sin que se la haya recomendado un médico".

Un estudio separado, publicado recientemente en JAMA Neurology, debería hacer reflexionar a esa gente, dijo Vaishnava. "Ese fue un metaanálisis de pacientes sin síntomas de enfermedad cardíaca" dijo. "Mostró una asociación entre el uso diario de aspirina y la hemorragia intracraneal. Ciertamente, hay daños asociados al uso indiscriminado de aspirina para la prevención primaria en poblaciones de bajo riesgo".

**Fuente:** O'Brien CW et al. Prevalence of Aspirin Use for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in the United States: Results From the 2017 National Health Interview Survey. *Annals of Internal Medicine*, online July 22, 2019. DOI: 10.7326/M19-0953 Disponible en [bit.ly/30NygT5](https://bit.ly/30NygT5)

### **En EE UU, con frecuencia se usan antibióticos sin receta** (*Antibiotic use without prescription common in U.S.*)

Lisa Rapaport

Reuters, 22 de julio de 2019

<https://www.physiciansweekly.com/antibiotic-use-without-prescription/>

Traducido por Salud y Fármacos

Muchos residentes en EE UU toman antibióticos que no les han recetado, según un nuevo estudio que destaca un factor que podría estar contribuyendo al aumento de las infecciones resistentes a los antibióticos.

En el mundo hay un número creciente de gérmenes que ya son resistentes a los antibióticos, lo que hace cada vez más difícil tratar infecciones que alguna vez fueron fáciles de combatir con medicamentos. Si bien una gran parte de este problema se debe a los médicos que recetan antibióticos a pacientes que no los necesitan, las personas que usan estos medicamentos sin consultar primero a un médico también son parte del problema.

Para el estudio actual, los investigadores analizaron los datos de 31 estudios publicados previamente que evaluaban, en EE UU, el uso de antibióticos sin receta y los factores que contribuyen a ello.

Según el análisis, una de cada cuatro personas había usado antibióticos sin receta o había intentado hacerlo.

Hasta casi la mitad de las personas habían almacenado antibióticos para su futuro uso o tenían la intención de hacerlo, guardando los medicamentos de venta con receta para ellos o quizás para un niño, padre u otro miembro de la familia, documentó el estudio.

"Nuestros hallazgos muestran que, en EE UU, las personas obtienen antibióticos sin receta en mercados de pulgas, tiendas naturistas, de amigos o familiares, en tiendas para mascotas o en línea", dijo la Dra. Larissa Grigoryan, autora principal del estudio e investigadora de Baylor College of Medicine en Houston.

"Estos resultados son importantes, porque a diferencia de la mayoría de los medicamentos que cuando se usan incorrectamente afectan a un solo paciente individual, el uso indebido de antibióticos puede dañar a otros al aumentar el riesgo de resistencia a los antimicrobianos, una creciente amenaza para la salud mundial", dijo Grigoryan por correo electrónico.

Cuando las personas toman antibióticos sin receta, a menudo toman medicamentos innecesarios o eligen un medicamento o dosis inapropiada, señala el equipo del estudio en *Annals of Internal Medicine*. Las personas pueden enfermarse cuando se automedican con un medicamento que no es efectivo para su enfermedad, exponiéndose a complicaciones potencialmente

prevenibles, y también pueden hacer que los antibióticos sean menos efectivos, no solo para su propio uso, sino también para otros que necesitan estos medicamentos.

Cada vez que alguien toma antibióticos que no necesita, contribuye a la resistencia a los antibióticos, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU.

Un gran contribuyente a este problema son los médicos que recetan antibióticos para infecciones virales, como el resfriado común o la gripe, la mayoría de los dolores de garganta, la bronquitis y muchas infecciones de los senos y los oídos. Los virus no responden a los antibióticos, y el uso de medicamentos para infecciones virales ayuda a las bacterias a transformarse en superbacterias que se vuelven resistentes al tratamiento.

En el estudio actual, las personas tenían más probabilidades de tomar antibióticos sin receta médica cuando carecían de seguro médico, no tenían acceso regular a un médico o clínica, no podían pagar el costo de las visitas al médico o los medicamentos, no podían faltar al trabajo para ver a un médico, o les avergonzaba buscar atención para las infecciones de transmisión sexual.

En los estudios más pequeños, la proporción de personas que dijeron que habían usado antibióticos sin receta varió del 1% al 66%.

"Las razones que se han encontrado, por lo menos parcialmente, responden a la dificultad, las molestias y el gasto de obtener citas médicas, que probablemente difieren según las condiciones socio-económicas o étnicas del paciente", dijo el Dr. Jeffrey Gerber, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania y el Hospital de Niños de Filadelfia.

"Sin embargo, el factor principal es el hecho de que la mayoría de las personas ven a los antibióticos como medicamentos inofensivos que tratan eficazmente los resfriados" dijo Gerber, quién no participó en el estudio, por correo electrónico.

"Tomar un antibiótico sin receta no es seguro" agregó Gerber. "La mayoría de las infecciones, especialmente las infecciones respiratorias, no necesitan antibióticos, y cuando se requieren, es importante que un médico elija el antibiótico correcto (hay docenas de diferentes tipos de antibióticos, la mayoría de los cuales funcionan de manera muy diferente), a la dosis correcta, durante la cantidad de tiempo adecuada para maximizar las posibilidades de curar su infección y minimizar la posibilidad de que el antibiótico le cause daño".

Fuente: Grygorian L et al. Use of Antibiotics Without a Prescription in the U.S. Population: A Scoping Review *Annals of Internal Medicine*, 2019;171(4):257-263. DOI: 10.7326/M19-0505 online July 22, 2019. <https://annals.org/aim/article-abstract/2738922/use-antibiotics-without-prescription-u-s-population-scoping-review>

## Australia. Un informe halla que las muertes por sobredosis accidental aumentaron casi un 40% en una década

*(Accidental drug overdose deaths up almost 40 per cent in a decade, report finds)*

Olivia Willis

ABC News, 26 de Agosto de 2019

<https://www.abc.net.au/news/health/2019-08-27/accidental-drug-overdoses-forecast-to-reach-record-high/11450764>

Traducido por Salud y Fármacos

El número de australianos que mueren por sobredosis accidentales ha aumentado en casi un 40% en la última década, y ahora supera la cifra de muertes por accidente en varios cientos de personas cada año.

### Puntos clave

- Más de 1.600 australianos murieron por sobredosis accidental en 2017
- Los opioides recetados y el uso de múltiples medicamentos están impulsando tasas récord de muertes inducidas por medicamentos
- Las últimas cifras muestran un fuerte aumento de las sobredosis por heroína y metanfetamina

El Informe Anual de Sobredosis de Australia 2019, informa sobre el aumento dramático en el número de muertes por sobredosis que involucran heroína o estimulantes ilícitos como la metanfetamina (ice o hielo) en los últimos cinco años.

Pero son los opioides de venta con receta los que continúan causando la mayoría de las muertes por sobredosis; en 2017, estuvieron involucrados en el 53% de todas las muertes inducidas por sobredosis accidentales.

"Es hora de llamar a esto como lo que es: la crisis por sobredosis de Australia", dijo John Ryan, CEO del Instituto Pennington, una organización de salud pública sin fines de lucro que encargó el informe. "No se equivoquen, es una crisis que está empeorando".

La mayoría de las muertes por sobredosis involucran múltiples medicamentos. De hecho, el informe encontró que 2017 fue el primer año en que más muertes accidentales fueron causadas por una combinación de cuatro o más medicamentos que por una solo.

### Resultados importantes

- Las muertes por sobredosis accidentales en Australia han aumentado de 1.171 en 2003 a 1.612 en 2017
- Desde 2012, se han casi triplicado las sobredosis accidentales que involucran estimulantes, y las sobredosis accidentales que involucran heroína han aumentado en 2,4 veces
- Las muertes accidentales por benzodiazepinas entre 2008 y 2017 se han más que duplicado
- En total hubo 2.162 muertes causadas por medicamentos/drogas en Australia en 2017; tres cuartas partes de ellas fueron accidentales y el resto fueron suicidios, homicidios o de "intención indeterminada"
- El uso de medicamentos para el sueño y la ansiedad es particularmente preocupante, las benzodiazepinas (o "benzos"), que siguen siendo el segundo grupo más frecuente de medicamentos involucrados en sobredosis accidentales, detrás

de los opioides, y el número de muertes desde 2008 se ha duplicado.

Las muertes accidentales que involucran otros medicamentos de venta con receta, como los anticonvulsivos (a veces se utilizan para tratar el dolor neuropático) y los antipsicóticos, también han aumentado notablemente en los últimos años.

Si bien los hallazgos preliminares muestran que entre 2016 y 2017 hubo una ligera disminución en el número total de muertes accidentales por medicamentos, Ryan dijo que se espera que el número final, actualmente pendiente de decisiones del forense, supere el récord de 2016.

"La situación de las sobredosis en Australia se está diversificando", dijo, "pero la tendencia general ha aumentado".

### **El aumento de los opioides**

El número de muertes inducidas por sobredosis que involucran a los opioides casi se ha triplicado en los últimos 12 años, aumentando de 338 en 2006 a 904 en 2017. En ese número, las muertes por heroína se han multiplicado por más de cuatro, de 67 a 358.

Ryan dijo que el aumento de las sobredosis de heroína y metanfetamina en Australia era una reminiscencia del empeoramiento de la epidemia de opioides en América del Norte en 2012, cuando las personas empezaron a dejar de consumir opioides recetados y empezaron a consumir sustancias ilícitas como la heroína, el fentanilo y la metanfetamina (*ice*).

Y añadió: "No hay suficiente investigación para determinar de manera concluyente lo que está sucediendo (en Australia)... Pero ciertamente, ha habido indicios en EE UU de que restringir las recetas y no tratar al mismo tiempo los problemas subyacentes de las personas, ya sea el manejo del dolor o la dependencia de sustancias, lleva al fracaso".

En 2017, el Gobierno Federal comprometió US\$16 millones para implementar el monitoreo en tiempo real de los medicamentos de venta con receta. El propósito del sistema es proporcionar una alerta instantánea a los farmacéuticos y médicos cuando los pacientes reciben múltiples suministros de medicamentos peligrosos de venta con receta.

Ryan explicó: "Si no brindamos la atención médica adecuada, sino que simplemente cerramos el grifo en términos de acceso a analgésicos o medicamentos contra la ansiedad, entonces es muy probable que empiecen a utilizar otros productos" "Una mayor vigilancia de la prescripción farmacéutica no ha sido suficiente. Es cierto que los médicos están cada vez más preocupados porque no quieren seguir el camino estadounidense y enfrentarse a una terrible epidemia por sobredosis... Pero es inadecuado, porque los productos farmacéuticos siguen siendo un importante impulsor de las muertes por sobredosis".

En 2017, la tasa de muertes inducidas por sobredosis en Australia fue de 8,9 por 100.000 personas, en comparación con 21,7 por 100.000 personas en EE UU en el mismo año. La tasa actual de muertes en Australia es equivalente a la tasa de muertes en EE UU en 2003.

Amy Peacock, del Centro Nacional de Investigación de Drogas y Alcohol, que no participó en el informe dijo que era importante considerar el aumento de las muertes por sobredosis de heroína en el contexto de los cambios en el tamaño total de la población. Y añadió: "Las estimaciones a nivel poblacional del consumo de heroína a partir de la Encuesta Nacional de Hogares sobre la Estrategia de Drogas siguen sugiriendo tasas bajas y estables de consumo de heroína... La mayoría de las muertes inducidas por opioides continúan involucrando únicamente a los opioides farmacéuticos".

Si bien el uso de drogas generalmente se asocia con personas más jóvenes, el informe encontró que son los australianos de mediana edad (30-59 años) quienes tienen la mayor incidencia de mortalidad accidental inducida por sobredosis. También mostró que las tasas de sobredosis accidental se mantuvieron más altas para los hombres y para los australianos aborígenes, y esta brecha se está ampliando.

Stephen McNally, director ejecutivo adjunto del Instituto Pennington, dijo: "Otra característica que también vale la pena mencionar es que las muertes involuntarias por sobredosis no están tan sesgadas hacia las áreas socioeconómicas más bajas como muchos otros problemas de salud pública, como fumar o la obesidad". Agregó que la situación en Australia regional y rural era un motivo de gran preocupación.

Y añadió: "La sobredosis involuntaria afecta a los australianos de todos los ámbitos... Al comienzo de la década, los australianos que residen en áreas rurales y regionales enfrentaban el mismo riesgo que los australianos que viven en áreas metropolitanas... Hoy, la tasa de muertes por sobredosis no intencionales es significativamente mayor en las zonas rurales y regionales... Es otro eco de la crisis de los opioides estadounidense, aquí mismo, en nuestro propio patio trasero".

### **Aumentar el acceso y la educación**

Ryan dijo que ampliar el acceso a los servicios de tratamiento de adicciones y aumentar la educación en la comunidad sobre los medicamentos es clave para abordar las crecientes tasas de sobredosis. Y explicó: "A nivel de la comunidad hay una falta de comprensión del riesgo, particularmente de los riesgos de combinar sustancias... También hay una falta de comprensión sobre cómo identificar una sobredosis y cómo responder a una sobredosis".

Pero lo que requiere un cambio fundamental es la estrategia con que Australia aborda la política de opioides y drogas.

"Hemos adoptado un acercamiento simplista a los problemas de las drogas, que básicamente se reduce a prohibirlas... Pero como diría la policía: no se puede arrestar a todo el mundo para terminar con este problema".

My Ryan dijo que el esfuerzo se había concentrado en la aplicación de la ley y el control del suministro de medicamentos a expensas de la educación comunitaria y de facilitar el acceso de las personas con problemas de uso de sustancias a la atención médica.

Según él: "Hay una terrible falta de acceso al tratamiento farmacológico en Australia, ya que existe una terrible falta de

acceso a naloxona, que revierte las sobredosis de opioides. Tenemos que lidiar con el lado de la demanda, tanto como hemos invertido en el lado de la oferta. Es probable que logremos reducciones más significativas".

El Dr. Peacock estuvo de acuerdo en que los hallazgos del informe reforzaban la necesidad de actuar. "Sabemos que estrategias salvan vidas", dijo. "Necesitamos una mejor inversión en tratamientos asequibles y accesibles para todos los australianos que están experimentando problemas como consecuencia del uso de opioides y drogas. Las personas necesitan acceso al tratamiento para garantizar mejoras en la salud y el bienestar; la criminalización y el castigo no reducirán las muertes inducidas por sobredosis.

Un portavoz del ministro federal de Salud, Greg Hunt, dijo en un comunicado que la adicción a los opioides y su uso indebido es un desafío nacional que el ministro trata de abordar. "El Gobierno ha comprometido más de \$780 millones en cuatro años (desde el 1 de julio de 2018) para reducir el impacto del uso indebido de drogas y alcohol en individuos, familias y comunidades", dijo el portavoz.

En 2018, el gobierno federal reclasificó los productos que contienen codeína y, en mayo, comprometió \$10 millones a un programa piloto destinado a mejorar el acceso y la utilización de naloxona.