

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 23, número 3 , agosto 2020



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

Editores

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

Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

María Cristina Latorre, Colombia
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Uso Apropiado de Medicamentos 2020; 23 (3)

Investigaciones

La evaluación de medicamentos durante la pandemia Covid-19	
Rome BN, Avorn J	1
Remdesivir como potencial terapia frente al COVID-19	
Luis Carlos Saiz	3
¡La suerte que tenemos al quedarnos sin remdesivir!	
Salud y Fármacos	3
Un ensayo con liponavir-ritonavir en adultos hospitalizados con Covid-19 grave	
Cao B et al.	5
Episodio psicótico: ¿qué neuroléptico oral elegir?	
Rev Prescrire 2019; 39 (426): 269-278	5
¿Neurolépticos o antipsicóticos?	
Prescrire International 2019; 28 (206):185	11
Seguridad de los psicofármacos en niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos	
Provencio-Arranz R, Martínez-Granados F, Pol-Yanguas E	12
Actualización: Cómo reducir los problemas gastrointestinales que causan los AINEs	
Martin Bradley	13
Asociación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones y el riesgo de fractura en niños	
Wang YH, Wintzell V; Ludvigsson JF et al	14
Según un estudio, las tiazidas son el mejor tratamiento inicial para la hipertensión	
Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2020	15
Generalización de los ensayos clínicos que respaldan la guía de prescripción para la hipertensión del American College of Cardiology / American Heart Association 2017	
Anderson TS, Odden M; Penko J et al.	16
Evaluación de una cascada frecuente de prescripción relacionada con bloqueantes de los canales de calcio y diuréticos en adultos mayores con hipertensión	
Savage RD, Visentin JD, Bronskill SE et al.	18
Anticoagulantes de acción directa (ACOD) en nuevas indicaciones... ¿de mal en peor?	
Erviti J, Saiz LC, Leache L, Gutiérrez M	19
Alto riesgo trombótico y anticuerpos antifosfolípidos: evitar los anticoagulantes orales directos	
Revue Prescrire 2019; 39 (432): 736-7	19
En pacientes con EPOC sin enfermedad cardíaca, los riesgos de los beta bloqueantes superan sus beneficios	
Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo 2020	20
Parche de norelgestromina-etinilestradiol (Xulane): una opción insegura para controlar la natalidad	
Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2020	21
Los prescriptores ¿pueden evitar contribuir al trastorno por uso de opioides?	
Therapeutics Letter 125, enero-febrero 2020	23
Uso de antibióticos y resultados en niños que acuden a urgencias con sospecha de neumonía	
Lipshaw MJ, Eckerle M, Todd A, Florin T A et al	25
Análisis de la concordancia médico-paciente en la comprensión de los planes de tratamiento con quimioterapia entre los pacientes con cáncer x ensayos clínicos	
Almalki H, Absi A, Alghamdi A et al	26
Eficacia y tolerabilidad de los tratamientos basados en artemisinina y quinina contra la malaria falciparum no complicada en el embarazo: una revisión sistemática y un metaanálisis de datos de pacientes individuales	
Saito M, Mansoor R, Kennon K et al.	27
Deprescripción en demencia	
Echeverría Gorriti A, González Glaría B, Goñi Ruiz N, Gómez Martínez AR	28
Gripe y vacunación de sujetos sanos	
Revue Prescrire 2019; 39 (433):849	28
Dolor lumbar agudo sin radiculopatía	
Rev Prescrire 2019; 39 (428): 441-444	29
Fármacos antieméticos a evitar durante el embarazo	
Revue Prescrire 2019; 39 (432): 759	32
Los medicamentos nuevos y los de uso crónico que podrían ser inapropiados y se continúan después del alta hospitalaria se asocian con un mayor riesgo de eventos adversos	
Weir DL, Lee TC, McDonald EG et al	33
La prescripción de antibióticos en atención primaria en los países de bajos y medianos ingresos: una revisión sistemática y un metaanálisis	
Sulis G , Adam P, Nafade V et al,	34
Análisis económico de la prevalencia del error de medicación y su carga clínica y económica en Inglaterra	
Elliott RA, Camacho E, Jankovic D, et al	35

Evite la píldora rosa, la flibanserina (Addyi), para la falta de deseo sexual femenino Worst Pills Best Pills Newsletter, abril de 2020	35
¿Es ético que las empresas farmacéuticas vendan los medicamentos de venta con receta a los consumidores? Salud y Fármacos	37
Tendencias nacionales sobre el desempeño de las historias clínicas electrónicas en la seguridad: 2009 -2018 Classen DC, A. Holmgren AJ, Co Z, et al	38
Identificación de las políticas de medicamentos esenciales más efectivas para obtener un buen uso: Estudio de replicabilidad utilizando tres bases de datos de la OMS Holloway KA, Ivanovska V, Manikandan S, Jayanthi M, Mohan A, Forte G, Henry D.	39
Inyectables de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente: ¿Porque los seguimos utilizando? Jimenez-Gracia AI, Felix-Ponce M, Laniado-Laborin R.	39
Reporte voluntario y anónimo de errores de medicación en pacientes hospitalizados en un Departamento de Pediatría Ceriani Cernadasa JM, Bogadoa L, Espínola Rolóna F, Galletti MF	40
Foro- Evaluando el efecto de la legalización del consumo recreativo de cannabis en la salud pública	40
La necesidad de una enciclopedia basada en evidencia para la investigación en servicios de salud en la farmacia Zaheer-Ud-Din Babar	42
Revisión de la calidad de información en los envases de medicamentos de 2018: propuestas para reducir los peligros de los envases de baja calidad Rev Prescrire 2019; 39 (426): 293-298	45
Con demasiada frecuencia los envases son inadecuados para la preparación de la dosis Prescrire International 2019; 28 (206): 192-193	48
Integralidad y universalidad de la atención farmacéutica en tiempos de judicialización de la atención en salud Nunes Lopes LM, Lopes Coelho T, Domingues Diniz S, Gurgel de Andrade EI.	49
Uso de medicamentos por estudiantes universitarios agotados Assuncao H, Maroco J.	50
Circulación de información sobre medicamentos y otras sustancias para aumentar el rendimiento cognitivo: un estudio de un blog brasileño (2015-2017) Pereira de Castro B, Reis Brandão E	50

Entrevistas

Joan-Ramon Laporte: ‘No hay que tratar el virus, de la forma que sea, hay que tratar al paciente’	51
Según el CEO de Merck, Ken Frazier, el entusiasmo por la posible vacuna para el Covid 19 no ayuda.	53

Prescripción

Cambios principales en la actualización de fármacos de 2020 Prescrire International, 2020; 29 (212): • 53	54
Nuevos fármacos contra el cáncer: demasiadas incógnitas Revue Prescrire 2019; 39 (432):693	55
Esteroides. Los esteroides en útero se asocian a trastornos mentales infantiles: estos hallazgos ayudan a informar las opciones terapéuticas que tiene la madre durante el embarazo Vacuna contra el dengue (Dengvaxia®) Revue Prescrire 2019;39(433):810	56
Desensibilización oral con cacahuets: efectos adversos excesivos Revue Prescrire 2019; 39(432):743	57
¿Qué Podemos esperar de las vacunas contra el Covid-19? Salud y Fármacos	58
Los pacientes de Alzheimer pueden requerir cambios en la dosis de los medicamentos para otras afecciones	59
Bioeticista alerta sobre tratamiento de celulas madres sin probar y sin licencia para Covid-19	59
Curso de prescripción conservadora	60
¿La aspirina diaria puede retrasar la demencia? - El ensayo ASPREE aporta una respuesta decepcionante	60

Farmacia

Los farmacéuticos de hospital no bajan la guardia ante la Covid-19	62
La etiqueta de remdesivir induce a errores	63

Utilización

Un número sin precedentes de países informa tasas preocupantes de resistencia a los antimicrobianos	63
---	----

Investigaciones

La evaluación de medicamentos durante la pandemia Covid-19 (*Drug evaluation during the Covid-19 pandemic*)

Rome BN, Avorn J

The New England Journal of Medicine, 14 de abril de 2020

DOI: 10.1056/NEJMp2009457

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2009457>

Traducido por Salud y Fármacos

La búsqueda de un tratamiento efectivo contra el Covid-19 pone a prueba la capacidad de nuestro país para desarrollar, testar y comercializar medicamentos de forma rápida, y acarrea oportunidades y desafíos para el sistema de evaluación de medicamentos. Hay varios aspectos de la respuesta de EE UU que son muy preocupantes, y muestran cómo los procesos para evaluar y aprobar medicamentos pueden fracasar cuando se enfrenta una crisis de salud pública.

La pandemia mundial ha presionado a los médicos y a la FDA a actuar de forma rápida para que los medicamentos estén disponibles para los pacientes. Cuando se planteó la posibilidad de que los antipalúdicos cloroquina e hidroxiclороquina pudieran tener actividad contra el SARS-CoV-2, en base a información observacional limitada y evidencia anecdótica, el presidente Donald Trump se lanzó rápidamente a celebrar el posible éxito de generalizar su uso, afirmando en la televisión nacional que tenía la "corazonada" de que dicha terapia sería efectiva y que los medicamentos podrían generar un "cambio importante" en la forma de abordar la pandemia. Más recientemente, alentó abiertamente a los pacientes a tomar los medicamentos y sugirió que él mismo podría usarlos, a pesar de haber dado negativo para el virus.

Después de las afirmaciones iniciales de Trump, la FDA, que enfrentaba críticas por obstaculizar los esfuerzos de prevención al estar rezagada en la aprobación de los kits para las pruebas del virus, el 28 de marzo emitió una Autorización de Uso de Emergencia (AUE) que permitió la utilización de estos medicamentos para tratar a pacientes con Covid-19. Si bien la AUE solo sirvió para permitir la distribución de cloroquina e hidroxiclороquina que había un arsenal federal, Trump y otros informaron incorrectamente que su emisión significaba que la FDA había aprobado esos medicamentos para esa indicación. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) llegaron a publicar las dosis de cloroquina e hidroxiclороquina que se debían usar en pacientes con Covid-19, aunque luego las eliminó de su sitio web. Al mismo tiempo, se han planteado serias preocupaciones sobre la idoneidad de los estudios disponibles sobre estos medicamentos [1].

Estos eventos son amenazas importantes al proceso de evaluación de medicamentos de EE UU. Abogar por que la FDA apruebe rápidamente los medicamentos, sin tener datos de ensayos clínicos aleatorios, va en contra de la medicina basada en evidencia y corre el riesgo de socavar aún más la comprensión y la confianza del público en el proceso de revisión de medicamentos, que exige que antes de su comercialización, los medicamentos hayan demostrado "evidencia sustancial" de su seguridad y eficacia en ensayos clínicos adecuados y bien controlados. Aunque esta emergencia sin precedentes es una razón convincente para que la FDA actúe de la manera más eficiente posible, la agencia y la comunidad médica pueden

mantener estándares científicos altos, a la vez que actúan de manera expedita.

Esta es solo la segunda vez que la FDA emite una AUE para permitir el uso de un medicamento para una indicación no aprobada. Durante el brote de "gripe porcina" de 2009–2010, la agencia permitió el uso de peramivir, un inhibidor intravenoso de la neuraminidasa que estaba en proceso de investigación, en pacientes hospitalizados con casos muy graves de influenza H1N1. En virtud de esa AUE, se administró peramivir a entre 1.200 y 1.500 pacientes, sin hacer un seguimiento riguroso de los pacientes que lo recibieron, y sin recopilar información sobre los resultados [2]. Finalmente, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y controlado no lograron mostrar que, en comparación con el placebo, el peramivir aportara algún beneficio a los pacientes hospitalizados gravemente enfermos con influenza; en 2014 se aprobó solo para tratar la influenza no complicada, y no para su uso en pacientes hospitalizados gravemente enfermos.

La hidroxiclороquina se comercializa para otros problemas de salud, por lo que incluso antes de que se emitiera la AUE o de que el CDC recomendara las dosis se permitió que los médicos la recetaran fuera de indicación a pacientes con Covid-19. En el caso de los medicamentos en proceso de investigación que aún no están comercializados, los proveedores de servicios de salud pueden solicitar el "acceso ampliado" para los pacientes gravemente enfermos que carecen de alternativas de tratamiento y no son elegibles para los ensayos clínicos: permiso que la FDA casi siempre otorga. Esta opción ya se ha utilizado para el remdesivir, un antiviral en investigación que su fabricante ha proporcionado a más de 1.000 pacientes con Covid-19 que no participan en ensayos clínicos.

Incluso antes de la pandemia, muchos políticos conservadores y libertarios, y grupos de defensa del consumidor apoyaron la ampliación del "derecho [de los pacientes] a intentar (right to try)" con medicamentos experimentales no aprobados. Esta posición ha intensificado la creencia, común pero falsa, de que la lentitud del proceso y los requisitos excesivamente onerosos de la FDA impiden que los pacientes accedan a muchos medicamentos clínicamente útiles. De hecho, la FDA utiliza uno de los procesos de aprobación de medicamentos más rápidos del mundo, y la mayoría de los medicamentos se aprueban antes en EE UU que en Europa o Canadá [3]. La FDA aprueba la abrumadora mayoría de las solicitudes de comercialización de medicamentos que recibe, y en las últimas décadas ha estado aprobando muchos medicamentos en base a evidencia limitada, por ejemplo, se ha conformado con menos ensayos clínicos por medicamento, ensayos con diseño subóptimo y ensayos que utilizan como indicadores de impacto medidas indirectas, que pueden o no predecir su beneficio clínico real [4].

Es probable que ampliar el acceso a terapias experimentales, sometidas a evaluaciones incompletas, tenga consecuencias no deseadas. En primer lugar, los beneficios para los pacientes son desconocidos y podrían ser insignificantes (como en el caso del peramivir), en cuyo caso el acceso ampliado socava el intento de los médicos de ejercer la medicina basada en la evidencia. En segundo lugar, los medicamentos como la hidroxiclороquina acarrearán riesgos bien documentados, por lo que someter a los pacientes a estos riesgos en ausencia de un beneficio clínico significativo sería injustificable. En tercer lugar, la distribución de medicamentos no probados a través de programas de acceso ampliado o AUE consumirá recursos que se necesitan para llevar a cabo ensayos clínicos, incluyendo a los pacientes y los recursos financieros. Generalmente, cuando los pacientes no participan en un ensayo clínico no se recopila información clave sobre los resultados, por lo que redireccionar estos recursos obstaculizará nuestra capacidad para determinar rápidamente si estos medicamentos son realmente seguros y eficaces.

Finalmente, cuando los medicamentos que están comercializados para otras indicaciones se utilizan excesivamente fuera de indicación, se pueden generar problemas de suministro para quienes los necesitan para una indicación establecida. Después de que Trump promoviera la hidroxiclороquina, sus prescripciones aumentaron rápidamente, produciendo escasez para los pacientes que la consumen para tratar la artritis reumatoide o el lupus, indicaciones en las que ha demostrado ser eficaz.

Se entiende que, en medio de una pandemia con un crecimiento exponencial de la morbilidad y la mortalidad, surja la tentación de permitir que terapias no probadas estén ampliamente disponibles sin esperar a tener información rigurosa de los ensayos clínicos. Sin embargo, en pacientes con enfermedades agudas se pueden hacer ensayos aleatorios, controlados, bien realizados, con bastante rapidez. Cada día se presentan miles de pacientes nuevos con Covid-19 a recibir atención, y muchos pueden (y son) rápidamente inscritos en ensayos clínicos pragmáticos. Los resultados clínicos más relevantes para evaluar estos medicamentos son fáciles de evaluar y están disponibles en días o semanas, incluyen la muerte, la hospitalización, la cantidad de días en cuidados intensivos y la necesidad de un ventilador.

Se están investigando al menos 25 medicamentos para el Covid-19, y 10 de ellos se están probando en ensayos clínicos. El primer ensayo aleatorio, controlado, con muestra grande que se ha publicado utilizó una combinación de antivirales (lopinavir-ritonavir), y comenzó a reclutar pacientes en China solo una semana después de identificar el virus [5]. Contrariamente a lo esperado, sus resultados fueron negativos, aportando información importante para la práctica clínica.

Si surgieran datos que demostraran que algún tratamiento es verdaderamente efectivo para el Covid-19, la FDA, en cuestión de días o semanas, debería poder revisar esa información y decidir si lo aprueba. La agencia ya ha establecido un Programa para Acelerar los Tratamientos contra el Coronavirus que ayuda a los fabricantes a navegar los requisitos administrativos y acelerar el proceso de revisión.

Pronto tendremos resultados de ensayos clínicos adecuados que confirmarán o refutarán la utilidad de varios fármacos candidatos a tratar el Covid-19. Pero en las semanas previas a la divulgación de esa evidencia ha surgido información muy reveladora de las amenazas a nuestro proceso para evaluar los medicamentos. Durante y después de esta pandemia seguirá habiendo ensayos con diseños inadecuados, declaraciones públicas exageradas y el uso generalizado de tratamientos no probados.

La evaluación rigurosa de la seguridad y la eficacia de los medicamentos previa a su comercialización, a través de ensayos aleatorizados y controlados sigue siendo nuestra herramienta principal para proteger al público de los medicamentos ineficaces y/o inseguros. Sugerir que debemos elegir entre el lanzamiento rápido de tratamientos y el escrutinio científico adecuado, es una falsa dicotomía. En el caso de la pandemia por Covid-19 y de otros desafíos médicos apremiantes, protegeremos mejor la salud de los pacientes individuales y del público en general si permanecemos fieles al enfoque que hemos utilizado durante mucho tiempo: exigir evidencia procedente de ensayos clínicos y evaluar los medicamentos, en lugar de atajar y recurrir a soluciones rápidas, que son atractivas, pero también arriesgadas. Inevitablemente, el paso de la pandemia dejará considerable morbilidad, mortalidad y pérdidas. No debemos permitir que su legado incluya daños al proceso de evaluación de medicamentos, ni la pérdida de confianza por parte del público.

Etiquetas: Covid, FDA, regulación

Referencias

1. Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, et al. A rush to judgment? Rapid reporting and dissemination of results and its consequences regarding the use of hydroxychloroquine for Covid-19. *Ann Intern Med* 2020 March 30 (Epub ahead of print).
2. Pavia AT. Editorial commentary: what did we learn from the emergency use authorization of peramivir in 2009? *Clin Infect Dis* 2012;55:16-18.
3. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Braunstein JB, Krumholz HM, Ross JS. Regulatory review of novel therapeutics — comparison of three regulatory agencies. *N Engl J Med* 2012;366:2284-2293.
4. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA approval and regulation of pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA* 2020;323:164-176.
5. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.

Remdesivir como potencial terapia frente al COVID-19

Luis Carlos Saiz

BIT Navarra, 25 de mayo de 2020

https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_informe_remdesivir_25-05-2020.pdf**Ideas Clave**

- Actualmente no existe un tratamiento efectivo bien validado para el COVID-19.
- Remdesivir (RDV) es un fármaco experimental cuyo acceso en España se canaliza fundamentalmente a través de cinco ensayos clínicos activos.
- RDV se ha mostrado activo frente a diversos virus (COVID-19, SARS-CoV y MERSCoV) en estudios preclínicos. Varios ensayos clínicos aún están en marcha.
- Un informe preliminar del ensayo clínico ACTT-1 ha estimado que el tiempo de recuperación de pacientes COVID-19 hospitalizados es menor con RDV (11 días) que con placebo (15 días), sin diferencias en la mortalidad. A la espera del informe definitivo, el potencial beneficio presenta escasa relevancia clínica y el ensayo adolece de información insuficiente en aspectos clave como el cegamiento o la medicación concomitante.
- Un segundo ensayo clínico (Wang et al.) en pacientes con COVID-19 grave no ha mostrado beneficios con RDV vs placebo en el tiempo hasta mejora clínica o mortalidad. La pretensión de asignar a RDV el papel de tratamiento estándar frente al COVID-19 parece a día de hoy prematura.
- El perfil de efectos adversos de RVD aún no se conoce en detalle. Se han descrito casos de diarrea, rash, fracaso renal o hipotensión, entre otros, si bien el evento adverso más característico es la elevación de enzimas hepáticas ALT y AST.
- Se han identificado escasas interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos (metamizol, rifampicina). En particular, RDV no altera el intervalo QTc.

Ver el documento completo en el enlace que aparece en el encabezado

Etiquetas: remdesivir, Covid

¡La suerte que tenemos al quedarnos sin remdesivir!

Salud y Fármacos, 6 de julio de 2020

Según James Brophy, no nos debería preocupar quedarnos sin acceso al remdesivir de Gilead. Brophy, profesor de Medicina y Epidemiología de la prestigiosa universidad canadiense McGill revisa la evidencia sobre la efectividad del medicamento y nos explica en un artículo publicado en el British Medical Journal que EE UU ha comprado (el 29 de junio) 500.000 tratamientos de remdesivir. Con esta compra, EE UU acapara la producción total mundial del medicamento durante tres meses [a]. Para el Prof. Brophy es lo mejor que podía haber pasado al resto del mundo, ya que nos libera de la posibilidad de acceder a este medicamento. No es un comentario irónico sino que se basa en el análisis que presentamos a continuación

[a] Barbara Mintzes y Hellen 't Hoen. *The US has bought most of the world's remdesivir. Here's what it means for the rest of us.* 3 de julio, 2020 <https://theconversation.com/the-us-has-bought-most-of-the-worlds-remdesivir-heres-what-it-means-for-the-rest-of-us-141791>

Brophy JM. *US purchases world stocks of remdesivir-why the resto of the world should be glad to be at the back of the queue.* BMJ, 3 de julio de 2020. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/07/03/as-the-us-purchases-world-stocks-of-remdesivir-why-the-rest-of-the-world-should-be-glad-to-be-at-the-back-of-the-queue/>

¿Preocupado por si se queda sin remdesivir?

El 30 de junio, The Guardian publicó un artículo con el título "Estados Unidos se asegura el stock mundial de remdesivir, medicamento clave contra Covid-19" en el que lamentaba la monopolización durante "los próximos tres meses de uno de los dos medicamentos que tiene efectos comprobados contra el covid-19, impidiendo que el Reino Unido, Europa o la mayoría del resto del mundo acceda al remdesivir" [1]. Esta actitud de "yo primero" no debería sorprender a nadie, ya conocemos la actitud

de la actual administración de Estados Unidos hacia cualquier colaboración internacional (por ejemplo, su postura sobre el cambio climático, la OMS, el comercio, la inmigración).

Paradójicamente, la historia del remdesivir puede ser una buena noticia para el resto del mundo. ¿Qué dice usted? Vamos a ver.

La evidencia científica de los supuestos beneficios clínicos del remdesivir provienen de un ensayo clínico controlado y aleatorio con 1063 pacientes, cuyos resultados se publicaron en el New England Journal of Medicine. Según los datos presentados, los pacientes tratados con remdesivir acortaron el tiempo medio de su recuperación. En concreto, los pacientes tardaron una mediana de 11 días en recuperarse (intervalo de confianza [IC] 9-12) versus 15 días (IC 13-19), lo que representa una razón de tasas de 1,32 (IC95: 1,12-1,55 p<0.001) [2]. No tuvo ningún efecto en la reducción de la mortalidad. Además, existen numerosas razones por las que la información sobre la reducción del tiempo en la recuperación sintomática podría representar una sobreestimación de su verdadero valor.

Primero, recordemos algunos principios básicos de los ensayos clínicos controlados. Se ha establecido que los ensayos patrocinados por empresas, los que se interrumpen prematuramente, los que están mal ejecutados y enmascarados y los que pierden a muchos pacientes durante el seguimiento, contribuyen a que los resultados reportados sean mejores, más favorecedores al producto experimental y poco confiables [3-7]. Bien, este estudio de remdesivir que publicó el NEJM fue patrocinado por la compañía, se detuvo prematuramente, su enmascaramiento fue incompleto, y solo se obtuvo el resultado a los 28 días, que era el indicador primario de impacto para

aproximadamente un 15% de los pacientes. Para algunos, la modificación de la medida primaria de impacto poco antes de la publicación es una preocupación adicional, aunque aparentemente se hizo antes de que se desenmascararan los resultados. Estos resultados contrastan con los de un ensayo no patrocinado por la compañía que analizó las mismas dosis de remdesivir y no encontró ningún beneficio ni en la duración de los síntomas ni en la mortalidad. Ejem... ¿seguimos convencidos de la magnitud de su posible beneficio? [8]

Es obvio que en una pandemia hay una gran necesidad de encontrar tratamientos eficaces lo más rápidamente posible, pero esto se dificulta cuando, como sucede ahora, los resultados no se presentan por primera vez en revistas revisadas por pares, sino en conferencias de prensa y en pre-publicaciones. Además, hay que ser conscientes de los sesgos cognitivos que produce la información no científica y que pueden influir negativamente en las decisiones que tomamos. Por ejemplo, cuando el principal experto en coronavirus de los EE UU describe en una conferencia de prensa en la Casa Blanca el estudio mencionado anteriormente antes de su publicación, y afirma que muestra "un efecto claro, significativo y positivo porque disminuye el tiempo de recuperación", el escenario está preparado para el optimismo, la confirmación, y los sesgos de pensamiento grupal que pueden impedir que se haga una evaluación objetiva, crítica e integral de la totalidad de la evidencia [9]. Estos prejuicios se ejemplifican en una cita sobre el artículo que hace Andrew Hill, un investigador senior que está como visitante en la Universidad de Liverpool en The Guardian en el que afirma que "Remdesivir permitiría que los enfermos salieran más rápidamente del hospital, que reduce la presión que tiene el Servicio Nacional de Salud (the National Health Service NHS) y podría mejorar la supervivencia" y "Una vez más estamos al final de la cola" [por carecer de remdesivir].

Yo diría que, en este caso, es bueno estar al final de la cola. Vale la pena repetir que ningún estudio de remdesivir ha demostrado una reducción en la estadía hospitalaria o la mortalidad. Incluso ignorando la incertidumbre sobre la magnitud de cualquier reducción en el plazo hasta la desaparición de los síntomas, está lejos de ser obvio que se reduciría el tiempo de hospitalización. La mayoría de los pacientes hospitalizados por covid son personas mayores con múltiples comorbilidades y, a menudo, débiles, que tienen poco apoyo externo, lo que puede requerir una prolongación de su estancia hospitalaria más allá de la duración de sus síntomas infecciosos. Para conseguir este beneficio marginal e incierto, el fabricante propone cobrar cerca de US\$3.000 por tratamiento. La historia de remdesivir también puede generar dudas adicionales, ya que se ha investigado para tratar otras enfermedades virales como la hepatitis C y el Ébola y no ha demostrado ningún éxito clínico [10].

Además, la última vez que los países almacenaron miles de millones de dólares en antivirales, al menos US\$10.000 millones

en oseltamivir (Tamiflu), difícilmente se podría considerar un éxito, ya que ese medicamento fue eliminado de la lista de medicamentos esenciales de la OMS [11]. El aforismo "Los que desconocen la historia están condenados a repetirla" parece apropiado. En conclusión, sí, la decisión de EE UU puede verse como poco amistosa y es realmente la apoteosis de una nación egocéntrica, pero al mismo tiempo podría ser beneficiosa para los otros países. Es mejor que el sistema plutócrata de salud estadounidense controle este mercado y se gaste US\$1.500 millones para conseguir beneficios tan inciertos. El dinero que los otros países se ahorren, seguro que se puede gastar mejor en investigaciones adicionales para este y otros medicamentos, y también en intervenciones de salud pública, tales como pruebas, seguimiento de contactos y atención médica universal, todas ellas deficiencias notorias del sistema estadounidense.

El autor dice que no tiene ningún conflicto de interés con la industria. Sus investigaciones están financiadas por Les Fonds de Recherche Québec Santé

Referencias:

1. Guardian T. US buys up world stock of key Covid-19 drug remdesivir. https://www.theguardian.com/us-news/2020/jun/30/us-buys-up-world-stock-of-key-covid-19-drug?CMP=share_btn_tw.
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020.
3. Gaudino M, Hameed I, Rahouma M, Khan FM, Tam DY, Biondi-Zoccai G, et al. Characteristics of Contemporary Randomized Clinical Trials and Their Association With the Trial Funding Source in Invasive Cardiovascular Interventions. *JAMA Intern Med*. 2020.
4. Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, Busuioc OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:MR000033.
5. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010;303(12):1180-7.
6. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995;273(5):408-12.
7. Akl EA, Briel M, You JJ, Sun X, Johnston BC, Busse JW, et al. Potential impact on estimated treatment effects of information lost to follow-up in randomised controlled trials (LOST-IT): systematic review. *BMJ*. 2012;344:e2809.
8. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78.
9. NBC news 2020. p. <https://www.nbcnews.com/health/health-news/coronavirus-drug-remdesivir-shows-promise-large-trial-n1195171>.
10. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293-303.
11. Ebell MH. WHO downgrades status of oseltamivir. *BMJ*. 2017;358:j3266.

Un ensayo con lopinavir-ritonavir en adultos hospitalizados con Covid-19 grave (A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19)

Cao B et al.

N Engl J Med 2020; 382:1787-1799

DOI: 10.1056/NEJMoa2001282

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001282>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Antecedentes. Aún no se ha demostrado la existencia de terapias efectivas para tratar las enfermedades graves causadas por el SARS-CoV-2.

Métodos. Se trata de un ensayo aleatorizado, controlado y abierto que incluyó a pacientes adultos hospitalizados, con infección confirmada por SARS-CoV-2, el causante de la enfermedad respiratoria Covid-19, con una saturación de oxígeno (SaO_2) \leq 94% que respiraban aire a temperatura ambiente o con una relación de la presión parcial de oxígeno (Pao_2) sobre la fracción de oxígeno inspirado (Fio_2) $<$ 300 mm Hg. Los pacientes se asignaron de forma aleatoria, en una proporción de 1:1, para recibir lopinavir-ritonavir (400 mg y 100 mg, respectivamente) dos veces al día durante 14 días y la atención estándar, o la atención estándar sola. La medida primaria de impacto fue el tiempo transcurrido hasta la mejoría clínica, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta una mejoría de dos puntos en una escala ordinal de siete categorías, o el alta hospitalaria, lo que ocurriera primero.

Resultados. Un total de 199 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio se sometieron a aleatorización; 99 fueron asignados al grupo lopinavir-ritonavir, y 100 al grupo de atención estándar. No se detectaron diferencias entre el grupo tratado con lopinavir-ritonavir versus el grupo que recibió la atención estándar en el plazo de tiempo hasta obtener la mejoría clínica (cociente de riesgos de mejoría clínica, 1,31; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,95 a 1,80). La mortalidad

a los 28 días fue similar en el grupo lopinavir-ritonavir y en el grupo que recibió la atención estándar (19,2% vs. 25,0%; diferencia, -5,8 puntos porcentuales; IC del 95%, -17,3 a 5,7). Los porcentajes de pacientes con ARN viral detectable en varios puntos temporales fueron similares. En un análisis modificado por intención de tratar, el lopinavir-ritonavir acortó en un día el tiempo medio hasta experimentar una mejoría clínica respecto al observado con la atención estándar (cociente de riesgos, 1,39; IC del 95%, 1,00 a 1,91). Los eventos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo de lopinavir-ritonavir, pero hubo más eventos adversos graves en el grupo que recibió la atención estándar. Los eventos adversos hicieron que el tratamiento con lopinavir-ritonavir se interrumpiera tempranamente en 13 pacientes (13,8%).

Conclusiones. En pacientes adultos hospitalizados con Covid-19 grave, el tratamiento con lopinavir-ritonavir no se observó ningún beneficio adicional a la atención estándar. Futuros ensayos en pacientes con enfermedad grave pueden ayudar a confirmar o excluir la posibilidad de que el tratamiento aporte un beneficio.

Estudio financiado por los Grandes Proyectos de Ciencia y Tecnología Nacionales sobre Creación y Desarrollo de Nuevos Medicamentos y otros; el número en el Registro de Ensayos Clínicos de China, ChiCTR2000029308).

Etiquetas: lopinavir, ritonavir, Covid

Episodio psicótico: ¿qué neuroléptico oral elegir?

Rev Prescrire 2019; 39 (426): 269-278

Traducido por Salud y Fármacos

Una elección adaptada a cada paciente, basada en los perfiles de efectos adversos de las diferentes opciones

Resumen

- La eficacia de los neurolépticos en el tratamiento de los síntomas de los episodios psicóticos no es la misma en todos los pacientes, algunos de los cuales ya habrán recibido tratamiento previo con estos fármacos, y las principales diferencias entre los diversos neurolépticos radican en sus efectos adversos. La amisulprida, paliperidona y risperidona causan menos efectos extrapiramidales que el haloperidol, y no parecen causar efectos adversos metabólicos sustancialmente mayores. La olanzapina, quetiapina y clozapina tienen un balance riesgo-beneficio menos favorable que los otros neurolépticos.

Los pacientes con trastornos psicóticos tienen, en diversos grados, pensamientos desorganizados, percepciones

distorsionadas de la realidad, delirios y alucinaciones. Los trastornos psicóticos son síntomas de una variedad de trastornos psiquiátricos. También pueden verse inducidos por diversas sustancias, incluyendo los productos farmacéuticos, o acontecer durante ciertos trastornos no psiquiátricos [1]

Los fármacos neurolépticos, también conocidos como antipsicóticos, se vienen utilizando con mucha frecuencia desde la década de 1950 para tratar los episodios psicóticos asociados a trastornos psiquiátricos, porque alivian ciertos síntomas de estos trastornos. En 2019, en la Unión Europea, se comercializaron unos 20 neurolépticos para esta indicación, en diversas formas farmacéuticas.

Cuando un neuroléptico oral parece justificado para tratar un episodio psicótico en un adulto, ¿qué fármaco debería elegir? Para responder a esta pregunta, revisamos la evidencia disponible utilizando la metodología estándar de *Prescrire*.

Este artículo no aborda otras indicaciones en las que a veces se emplean neurolépticos, incluyendo la agitación aguda, episodios maníacos, depresión resistente a los antidepresivos, deterioro cognitivo o demencia. Analizamos los datos que evalúan el uso de estos medicamentos en adultos en general, pero no incluimos el tratamiento de mujeres embarazadas.

En aras de la conveniencia, este artículo utiliza la convención generalizada de referirse a los neurolépticos introducidos en la década de 1950 como neurolépticos de “primera generación”, y a los autorizados a partir de la década de 1990 como neurolépticos de “segunda generación” (también conocidos como neurolépticos atípicos).

Medición del efecto utilizando escalas de síntomas

Los trastornos psicóticos se manifiestan en una variedad de formas que típicamente se dividen en: síntomas positivos, que son aquellos que se agregan a un estado mental “normal”, como las alucinaciones; síntomas negativos, que se consideran como déficits de un estado mental “normal”, como falta de emoción o aplanamiento afectivo; y otros síntomas, como contenido de pensamiento inusual y trastornos del estado de ánimo [2].

En los ensayos clínicos, normalmente el entrevistador evalúa el efecto de los neurolépticos sobre los síntomas utilizando escalas de síntomas. La Escala para el Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) es una de las escalas más utilizadas. Se evalúan treinta síntomas, agrupados en tres subescalas (síntomas positivos, síntomas negativos y otros síntomas), con una puntuación total que oscila entre 30 y 210 puntos. La Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS) evalúa 18 síntomas. La Escala de Impresión Clínica Global (CGI) se puede utilizar para evaluar la mejora general: mucho mejor, moderadamente mejor, levemente mejor; sin cambios; levemente peor, moderadamente peor o mucho peor [2-4].

En los ensayos, la respuesta al tratamiento generalmente se ha definido como al menos una mejora del 20% en la puntuación PANSS o BPRS, o una calificación CGI de al menos “levemente mejor” [4, 5].

El uso generalizado de estas escalas en los ensayos clínicos implica que a menudo la eficacia de los neurolépticos se evalúa en función de unos resultados que no son necesariamente los que más preocupan a los pacientes. Se pueden utilizar otras medidas de resultado, en particular el riesgo de suicidio y la integración social, pero rara vez se emplean en los ensayos clínicos con neurolépticos [4, 5].

Muchos fármacos y muchos ensayos, pero a menudo datos de baja calidad

En 2016, una revisión sistemática identificó ensayos doble ciego, controlados con placebo, de neurolépticos orales en pacientes con exacerbaciones agudas de la esquizofrenia o trastornos relacionados [5].

Baja calidad metodológica y sesgo de publicación. Esta revisión incluyó 167 ensayos con una duración media de 6 semanas, con un total de 28.102 pacientes. Se evaluaron unos 30 fármacos. Clorpromazina, haloperidol, olanzapina y risperidona se compararon con placebo en al menos 10 ensayos. La evaluación de los otros neurolépticos fue más limitada [5].

La calidad metodológica de estos ensayos fue generalmente deficiente, debido a la incertidumbre sobre la calidad de la aleatorización y del mantenimiento del ciego, la pérdida de seguimiento de un gran número de pacientes y la notificación incompleta de los datos [5].

Como el sesgo de publicación resultó evidente, es altamente probable que estos ensayos sobreestimen la eficacia y subestimen los daños de los neurolépticos [5].

Más efectivo que el placebo, especialmente en relación con los síntomas positivos. Cuando se analizan en su totalidad, los neurolépticos alivian los síntomas psicóticos de manera más efectiva que el placebo.

El 51% de los pacientes que recibieron tratamiento con un neuroléptico respondieron al tratamiento, frente al 30% de los que recibieron un placebo. Asimismo, se observó una “buena respuesta”, definida como una reducción de al menos el 50% en la puntuación de la escala PANSS o BPRS, o una calificación de CGI de “moderadamente mejor” o “mucho mejor”, en el 23% de los pacientes tratados con un neuroléptico, frente al 14% con un placebo [5].

Los síntomas positivos mejoraron más que los negativos [5].

Poca diferencia en términos de eficacia entre los distintos neurolépticos

Varias revisiones sistemáticas, con metaanálisis, han incluido comparaciones de la eficacia entre varios neurolépticos.

Cientos de ensayos, pero sin evidencia de que haya diferencias en la eficacia de los diferentes neurolépticos de primera generación. Como la clorpromazina y el haloperidol se están utilizando desde hace mucho tiempo, suelen utilizarse como fármacos estándar para comparar con otros neurolépticos [6]. Un equipo realizó dos revisiones sistemáticas de ensayos aleatorizados que utilizaron clorpromazina o haloperidol en comparación con otros neurolépticos orales de primera generación en pacientes con esquizofrenia o un trastorno relacionado, una data de 2013 y la otra de 2015 [6, 7].

Los autores analizaron 79 ensayos de haloperidol y 117 ensayos de clorpromazina, y concluyeron que con los datos disponibles no era posible establecer si otros neurolépticos de primera generación son más o menos efectivos que el haloperidol o la clorpromazina [6, 7].

Neurolépticos de segunda generación: apenas o no más efectivos que el haloperidol. Desde 1981, *Prescrire* ha analizado sistemáticamente los datos de las evaluaciones disponibles sobre neurolépticos de segunda generación en el momento que se otorga su permiso de comercialización en Francia o Europa. Las comparaciones iniciales realizadas sobre estos neurolépticos no proporcionaron evidencia de mayor eficacia contra los síntomas de trastornos psicóticos que un neuroléptico de primera generación (haloperidol en la mayoría de los casos) [8-17].

En 2017, la Agencia para la Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud de Estados Unidos (AHRQ), un organismo público,

realizó una revisión sistemática de los tratamientos para la esquizofrenia, incluyendo una sección sobre ensayos aleatorizados de neurolepticos de segunda generación en comparación con neurolepticos de primera generación [4]. La olanzapina se comparó con el haloperidol en 14 ensayos, con más de 4.000 pacientes en total.

En comparación con el haloperidol, la proporción de pacientes que respondieron a la olanzapina fue 1,2 veces mayor (intervalo de confianza del 95%: 1,0 - 1,3) y su puntuación media en la escala PANSS fue aproximadamente 2 puntos menor, en una escala de 30 a 210 puntos [4]. Estas diferencias estadísticamente significativas son probablemente demasiado pequeñas para que los pacientes o quienes los rodean noten alguna diferencia. En comparación con el haloperidol, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de los que respondieron al aripiprazol (5 ensayos con 2.185 pacientes), quetiapina (6 ensayos con 1.421 pacientes) o risperidona (16 ensayos con 3.452 pacientes). El aripiprazol, la olanzapina y la risperidona parecieron ligeramente más efectivos que el haloperidol en mejorar los síntomas negativos, pero las diferencias fueron muy pequeñas: una diferencia media de aproximadamente 1 punto en la puntuación de síntomas negativos de la escala PANSS, en una escala de 7 a 49 puntos (a) [4].

Los neurolepticos de segunda generación no muestran diferencias tangibles en su eficacia. La revisión de AHRQ también analizó ensayos aleatorizados que comparaban la eficacia de diferentes neurolepticos de segunda generación, en pacientes con esquizofrenia. La revisión identificó 162 ensayos elegibles con un total de 53.861 pacientes. En estas comparaciones con tratamiento activo no se detectaron diferencias tangibles en su eficacia (b, c) [4].

Una revisión Cochrane de 2012 analizó 174 ensayos aleatorizados que compararon aripiprazol con otros neurolepticos de segunda generación, en un total de 17.244 pacientes. No se encontraron diferencias tangibles entre la eficacia del aripiprazol y los neurolepticos con los que se comparó [18].

Algunas diferencias en el perfil de efectos adversos de los neurolepticos

Dada la falta de diferencias apreciables en la eficacia de los distintos fármacos neurolepticos disponibles, la elección del tratamiento se basa principalmente en la comparación de sus perfiles de efectos adversos. Los pacientes con esquizofrenia generalmente reciben tratamiento durante varios meses. Incluso algunos profesionales de la salud recomiendan la terapia con neurolepticos de por vida, de forma crónica [19].

Sedación más pronunciada con ciertas fenotiazinas. La sedación es un efecto dosis-dependiente de los neurolepticos. Aunque a veces es beneficioso en la fase inicial del tratamiento, también puede ser un efecto adverso.

Este efecto resulta particularmente intenso con ciertas fenotiazinas: clorpromazina, ciamemazina y levomepromazina. A las dosis habituales, los neurolepticos menos sedantes parecen ser aripiprazol, haloperidol, amisulprida y sulpirida [1, 20-22].

Efectos antimuscarínicos con fenotiazinas y algunos

neurolepticos de segunda generación. La clozapina, loxapina, olanzapina, pimozida y las fenotiazinas como la clorpromazina tienen efectos antimuscarínicos más pronunciados que otros neurolepticos. Esto se traduce en efectos adversos como sequedad bucal, alteración de la agudeza visual, estreñimiento, retención urinaria, glaucoma agudo de ángulo estrecho, perforaciones del íleo y gastrointestinales y necrosis intestinal (d) [1, 23-25].

Menos efectos extrapiramidales con neurolepticos de segunda generación. Como los neurolepticos son antagonistas de los receptores de la dopamina, todos pueden provocar efectos extrapiramidales en diversos grados: distonía y disquinesia, síndrome parkinsoniano, acatisia y disquinesia tardía [1, 21, 23].

En comparación con los neurolepticos de primera generación, en particular el haloperidol, los neurolepticos de segunda generación que estaban disponibles a principios de 2019, a las dosis probadas en ensayos clínicos, provocan menos efectos extrapiramidales a corto plazo. No hay evidencia de que ningún neuroleptico de segunda generación en particular tenga menos efectos extrapiramidales que los demás [1, 4, 20, 21]. El síndrome parkinsoniano inducido por neurolepticos se puede aliviar con un fármaco antimuscarínico como la tropatepina, pero el uso de antimuscarínicos está limitado por sus efectos adversos [20, 21, 26].

La disquinesia tardía es un efecto adverso extrapiramidal de los neurolepticos que resulta particularmente preocupante. Puede desarrollarse después de un mes de tratamiento, pero el riesgo aumenta con su duración. A veces, tras la retirada del neuroleptico persiste durante meses o años, e incluso puede ser permanente. Ocasionalmente se desarrolla tras el cese del tratamiento. La edad avanzada es un factor de riesgo y no existe un tratamiento efectivo conocido. La única medida preventiva efectiva es limitar la dosis y la duración del tratamiento [21, 27, 28].

Después de 5 años de tratamiento con un neuroleptico de primera generación, aproximadamente el 25% de los pacientes presentan disquinesia tardía. Después de 10 años de tratamiento, la proporción aumenta a aproximadamente el 50% [27]. El riesgo de disquinesia tardía parece ligeramente inferior con los neurolepticos de segunda generación: alrededor del 20% de los pacientes se ven afectados después de 5 años y entre el 35% y el 40% después de 10 años [27, 29].

Riesgo de síndrome neuroleptico maligno: con todos los neurolepticos. El síndrome neuroleptico maligno es una complicación rara, en ocasiones mortal, de inicio repentino, que se caracteriza por una combinación de síndrome parkinsoniano severo, hipertermia (a veces grave), trastornos neurológicos que van desde la confusión con agitación hasta el coma y trastornos cardiovasculares como taquicardia o presión arterial inestable. Con frecuencia se asocia con trastornos musculares, hasta rabdomiólisis. Parece desarrollarse como resultado del bloqueo de los receptores dopaminérgicos. Cuando se sospecha un síndrome neuroleptico maligno, se requiere el cese inmediato de cualquier fármaco neuroleptico y la hospitalización urgente del paciente [23, 30].

Se han descrito casos de síndrome neuroleptico maligno con

prácticamente todos los neurolepticos [30, 31].

Aumento de peso con casi todos los neurolepticos, severo con clozapina y olanzapina. El aumento de peso es un efecto adverso común en la mayoría de los neurolepticos de primera y segunda generación [23, 32, 33].

Una revisión sistemática, actualizada en 2011, identificó 307 ensayos que notificaron cambios de peso corporal durante el tratamiento con neurolepticos [34]. Otro equipo identificó las revisiones sistemáticas que mostraron un cambio de peso durante la terapia neuroleptica, así como los ensayos controlados con placebo publicados entre 2010 y 2014: analizaron 40 ensayos con un total de 20.976 pacientes [35].

El peso corporal aumentó en proporción a la duración del tratamiento con todos los neurolepticos, excepto con el aripiprazol y la ziprasidona. El mayor aumento de peso se produjo con la clozapina y la olanzapina [34, 35]. Según los datos procedentes de 70 ensayos clínicos, el 10% de los pacientes tratados durante un año con olanzapina ganó 30 kg o más [36]. Los otros neurolepticos causan un aumento de peso más moderado, pero los datos disponibles no son lo suficientemente sólidos como para clasificarlos de manera fiable según este criterio [34, 35].

Diabetes: más frecuente con clozapina u olanzapina. El uso de un neuroleptico a largo plazo puede provocar o empeorar la diabetes. La proporción de pacientes que desarrollan hiperglucemia es mayor con los neurolepticos de segunda generación que con el haloperidol. Se han notificado casos de cetoacidosis y, a veces, coma hiperosmolar mortal, especialmente con la clozapina y la olanzapina. El aumento de peso no parece ser el único mecanismo subyacente [23, 37].

Una revisión sistemática con metaanálisis, actualizada en 2009, analizó los ensayos aleatorizados que comparaban los efectos metabólicos de diferentes neurolepticos de segunda generación en los pacientes con esquizofrenia o trastornos relacionados [8]. La olanzapina aumentó más los niveles de glucosa en sangre que la amisulprida, aripiprazol, quetiapina, risperidona y ziprasidona [38].

Estos datos fueron confirmados por una revisión sistemática, actualizada en 2015, que identificó 10 estudios epidemiológicos que compararon la incidencia de diabetes en poblaciones expuestas o no a neurolepticos de segunda generación [39]. El uso de olanzapina o clozapina se asoció con un riesgo de diabetes aproximadamente tres veces mayor en comparación con la ausencia de un neuroleptico (e) [39].

Tromboembolismo venoso: no hay evidencia de que este riesgo difiera según el neuroleptico. Varios estudios han demostrado un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos venosos entre los pacientes tratados con un neuroleptico [40]. Según una revisión sistemática, actualizada en 2013, que analizó 17 estudios epidemiológicos, la exposición a un neuroleptico incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso por un factor de aproximadamente 1,5. No hubo evidencia de que el riesgo fuera distinto entre los neurolepticos [41].

Hipotensión ortostática y síncope. La hipotensión ortostática

dosis-dependiente, que en ocasiones puede resultar en un síncope, ocurre en particular con la clorpromazina, clozapina y quetiapina, especialmente al comienzo del tratamiento [21].

Prolongación del intervalo QT y aumento del riesgo de muerte súbita. Los neurolepticos prolongan el intervalo QT, que se asocia con un aumento del riesgo de torsade de pointes, taquicardia ventricular, síncope y muerte súbita. Este efecto adverso es dosis-dependiente y parece aumentar con el uso concomitante de dos neurolepticos [21, 42]. La mayoría de los casos publicados eran de pacientes que recibían tratamiento con fenotiazinas, pero la mayoría de los neurolepticos han estado implicados, incluyendo los neurolepticos de segunda generación [42]. El riesgo de prolongación del intervalo QT parece menor con el aripiprazol a las dosis generalmente recomendadas que con otros neurolepticos [13, 21].

La muerte súbita también puede ser el resultado de otros efectos adversos de los neurolepticos: colapso cardiovascular, convulsiones, aspiración accidental, etc. [42].

Sin evidencia de diferencias en el riesgo de muerte súbita entre los neurolepticos. Una revisión sistemática, actualizada en 2014, analizó estudios observacionales que notificaron muertes súbitas en pacientes tratados con neurolepticos [43]. Todos los neurolepticos estudiados en estudios de cohortes (clozapina, haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona y tioridazina) se asociaron con un aumento del riesgo de muerte súbita: aproximadamente de 1 a 5 muertes súbitas adicionales por cada 1.000 pacientes tratados durante un año, en comparación con la ausencia de tratamiento con un neuroleptico [43].

La tioridazina se retiró del mercado mundial en 2005 debido a un riesgo particularmente alto de arritmias y muerte súbita [44]. Los datos disponibles no son suficientes para determinar de manera fiable si el riesgo de muerte súbita difiere entre los otros neurolepticos.

Miocarditis y miocardiopatía con clozapina, olanzapina y quetiapina. Se han notificado casos de trastornos musculares cardíacos, que causan insuficiencia cardíaca potencialmente mortal, con los neurolepticos químicamente relacionados la clozapina, olanzapina y quetiapina [45].

Disfunción sexual, hiperprolactinemia. La disfunción sexual es común en pacientes tratados con neurolepticos, específicamente: disminución de la libido y trastornos del ciclo menstrual debido a la hiperprolactinemia inducida por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos; anorgasmia disfunción eréctil o eyaculatoria; o erecciones dolorosas prolongadas (priapismo) [21, 46].

Quetiapina también conlleva un riesgo de hipotiroidismo [16].

Neutropenia y agranulocitosis: especialmente con clozapina. La clozapina puede reducir el recuento de neutrófilos en sangre (neutropenia), con una rápida progresión a agranulocitosis si el fármaco no se retira de inmediato. La mayoría de los casos de neutropenia se producen durante los primeros tres meses de tratamiento. El mecanismo es desconocido [47]. La incidencia de agranulocitosis durante el primer año de tratamiento es de aproximadamente 5 a 8 casos por cada 1.000 pacientes tratados [48]. En Francia, la clozapina solo está autorizada como último

recurso, y requiere una estrecha monitorización hematológica [49].

Otros neurolépticos también producen agranulocitosis o neutropenia, pero más raramente, en particular: aripiprazol, clorpromazina, flupentixol, haloperidol, levomepromazina, olanzapina, quetiapina y risperidona (f) [47].

Trastornos del control de impulsos y conducta violenta con aripiprazol. Se han descrito varios casos de conducta violenta, como agresión, suicidio y trastornos del control de impulsos (en particular juego patológico, compras, alimentación o conducta sexual) en pacientes tratados con neurolépticos, sobre todo aripiprazol [50-52]. Estos son efectos adversos conocidos de los fármacos dopaminérgicos, y el aripiprazol es un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos, esto no ocurre con los otros neurolépticos disponibles a principios de 2019.

Trastornos oculares o cutáneos con algunas fenotiazinas. Se han notificado casos de retinopatía pigmentaria que produce discapacidad visual, en ocasiones de aparición repentina, con fenotiazinas [23, 46]. Asimismo, también se ha descrito pigmentación de la piel, de la córnea o el cristalino con fenotiazinas, en particular con clorpromazina [1, 46].

Las fenotiazinas causan fotosensibilidad en aproximadamente el 3% de los pacientes [1, 23, 46].

Riesgo de suicidio y mortalidad por suicidio: a tener en cuenta. El suicidio es más común en pacientes que experimentan episodios psicóticos que en la población general [53]. Aunque los pocos datos procedentes de estudios aportan evidencia débil de que el riesgo de suicidio es menor con la clozapina que con los otros neurolépticos, las revisiones que identificamos no mostraron diferencias entre los neurolépticos en términos de riesgo de suicidio o mortalidad por suicidio [4, 53]. Informes de casos han descrito conducta violenta o impulsiva, incluyendo suicidio, en pacientes tratados con aripiprazol [51].

En un estudio retrospectivo de 1.975 casos de ingestión tóxica aguda de neurolépticos, tres fueron mortales y 166 supusieron un riesgo para la vida o dejaron secuelas. Según este estudio, la sobredosis masiva de neurolépticos de segunda generación, particularmente quetiapina, se asocia con un mayor riesgo de resultados graves o mortales que la sobredosis masiva de neurolépticos de primera generación [16, 54].

Varias interacciones que incrementan los efectos adversos.

Los neurolépticos interactúan con muchos fármacos debido a sus efectos adversos aditivos. El riesgo de torsade de pointes y de muerte súbita asociada con neurolépticos aumenta con el uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QT, reducen la frecuencia cardíaca o merman los depósitos de potasio [1].

Los inhibidores de las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 del citocromo P450 (amiodarona, diltiazem, verapamilo, la mayoría de los antibióticos macrólidos y antifúngicos azoles, antidepresivos, etc.) potencian los efectos de aripiprazol, haloperidol, perfenazina, pimozida, quetiapina, risperidona y sertindol al inhibir su metabolismo. Los inhibidores de la isoenzima CYP1A2 (algunas fluoroquinolonas, la mayoría de los

antibióticos macrólidos, fluvoxamina, etc.) aumentan los efectos adversos de la clozapina y la olanzapina [1].

El tabaco provoca una inducción enzimática y aumenta la actividad de la isoenzima CYP1A2. En los fumadores tratados con clozapina u olanzapina, cuando dejan de fumar, por ejemplo, debido a una hospitalización, puede aumentar los niveles sanguíneos de estos neurolépticos en un 30% a un 50% [23, 55]. El consumo crónico de alcohol también causa inducción enzimática y tiende a reducir los niveles plasmáticos de algunos neurolépticos. Al igual que al dejar fumar, cuando el paciente deja de beber aumentan los niveles sanguíneos de algunos neurolépticos [1].

El uso concomitante de fenotiazina y propranolol hace que ambos fármacos se acumulen en el organismo, potenciando sus efectos dosis-dependientes [1].

El haloperidol provoca la acumulación de fármacos metabolizados por la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 y aumenta sus efectos adversos [1].

En la práctica: una opción guiada principalmente por perfiles de efectos adversos

En el caso de pacientes tratados previamente con uno o más neurolépticos para trastornos psicóticos, es útil preguntarles (o, en su defecto, a sus familiares y cuidadores) sobre su experiencia previa con estos fármacos para evitar la prescripción de un neuroléptico que no fue lo suficientemente efectivo o tuvo efectos adversos excesivos.

En los pacientes con un trastorno psicótico que nunca ha tomado un neuroléptico, la elección entre los distintos neurolépticos orales se guiará principalmente por sus perfiles de efectos adversos.

La amisulprida, la risperidona y su metabolito activo paliperidona provocan menos efectos extrapiramidales que el haloperidol, y no parecen asociarse con un riesgo sustancialmente mayor de diabetes o de aumento de peso.

Las fenotiazinas tienen un perfil de efectos adversos un poco más problemático, en particular debido a sus efectos antimuscarínicos, cutáneos y oculares. El aripiprazol probablemente expone a los pacientes a un mayor riesgo de conducta violenta y a trastornos del control de impulsos que otros neurolépticos.

Entre los neurolépticos disponibles a principios de 2019, algunos tienen balances riesgo-beneficio menos favorables que otros: quetiapina debido a sus efectos adversos cardíacos; olanzapina debido a sus efectos adversos metabólicos, antimuscarínicos y cardíacos; y clozapina debido al riesgo de agranulocitosis y sus efectos adversos metabólicos, antimuscarínicos y cardíacos.

Debe tenerse en cuenta cualquier característica del paciente que pueda influir en las consecuencias previsibles de ciertos efectos adversos. Otros factores también influyen en la elección del neuroléptico, como la experiencia adquirida por el prescriptor con neurolépticos específicos.

Cualquiera que sea el neuroléptico elegido, la forma más útil de

minimizar sus efectos adversos es prescribir la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible.

Revisión producida colectivamente por el Equipo Editorial: sin conflictos de intereses

a- A dosis bajas, la amisulprida parece ser más efectiva para aliviar los síntomas negativos de la esquizofrenia que los neurolepticos de primera generación, pero no es más efectiva que los neurolepticos de segunda generación con los que se ha comparado: olanzapina, risperidona y ziprasidona (refs. 8, 56, 57).

b- Una comparación indirecta sugirió que se obtienen tasas de “respuesta” más altas con la olanzapina o la risperidona que con la quetiapina (ref. 4). Aunque las comparaciones indirectas solo proporcionan evidencia débil, esta observación parece confirmar los resultados de una revisión Cochrane de 2010, que halló que la quetiapina es ligeramente menos efectiva que la olanzapina o la risperidona en las comparaciones con tratamiento activo, sin establecer si las diferencias eran clínicamente significativas (ref. 58)

c- Según los metaanálisis de ensayos aleatorizados en pacientes hospitalizados con un episodio psicótico resistente a al menos otro neuroleptico, los efectos sintomáticos de clozapina son mayores que los de la clorpromazina o el haloperidol, y similares a los de la olanzapina y la risperidona (refs. 59, 60).

d- Dado que la sequedad bucal aumenta el riesgo de caries dental, vale la pena enfatizar la importancia de la higiene bucal y fomentar la realización de chequeos dentales con regularidad (ref. 61).

e- En Estados Unidos, fueron necesarias varias series de demandas para que el prospecto de la olanzapina mencionara el aumento del riesgo de hiperglucemia en comparación con otros neurolepticos de segunda generación. Se sospechaba que Lilly, la compañía farmacéutica que comercializa la olanzapina, había retenido información a la FDA (ref. 36).

f- La asenapina, que solo está autorizada en la Unión Europea para el tratamiento de episodios maníacos, presenta un balance riesgo-beneficio desfavorable porque es menos efectiva que otros neurolepticos y puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves (ref. 17).

Búsqueda bibliográfica y metodología

Esta búsqueda bibliográfica se basó en el seguimiento continuo en la biblioteca Prescrire. También realizamos búsquedas en las bases de datos Bibliothèque Médicale AF Lemanissier (BML), National Guideline Clearinghouse (NGC), CMA Infobase, Medline (1950 - 1ª semana de enero de 2019), Embase (1974 - semana 2 de 2019), la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR) (2019, número 1) y HTA, y las páginas web de las siguientes organizaciones hasta el 16 de enero de 2019: la Agencia para la Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud de Estados Unidos (AHRQ), la Asociación Americana de Psiquiatría, la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH), 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).

Esta revisión bibliográfica se preparó siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la selección de los documentos y su análisis, revisión externa y múltiples controles de calidad.

Etiquetas: neuroleptico, psicosis

Referencias

1. Prescrire Rédaction “Patients psychotiques” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
2. Prescrire Rédaction “Évaluation des symptômes psychotiques déficitaires et productifs” *Rev Prescrire* 1996; 16 (168): 824.
3. Busner J and Targum SD “The clinical global impressions scale: applying are search tool in clinical practice” *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4 (7): 28-37.
4. Agency for Healthcare Research and Quality “Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review” AHRQ publication No 17(18)-EHC031-EF, Octubre 2017: 534 páginas.
5. Leucht S et al. “Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors” *Am J Psychiatry* 2017; 174 (10): 927-942 + suplemento: 112 páginas.
6. Samara MT et al. “Chlorpromazine versus every other antipsychotic for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis challenging the dogma of equal efficacy of antipsychotic drugs” *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24 (7): 1046-1055.
7. Dold M et al. “Are all first generation antipsychotics equally effective in treating schizophrenia? A meta-analysis of randomised, haloperidol-controlled trials” *World J Biol Psychiatry* 2016; 17 (3): 210-220.
8. Prescrire Rédaction “amisulpride (Solian° 50 mg)” *Rev Prescrire* 1989; 9 (85): 193-194.
9. Prescrire Rédaction “amisulpride (Solian° 100 et 200 mg)” *Rev Prescrire* 1989; 9 (85): 195.
10. Prescrire Editorial Staff “Clozapine” *Prescrire Int* 1992; 1 (3):99-101.
11. Prescrire Editorial Staff “Risperidone” *Prescrire Int* 1997; 6 (27):2-4.
12. Prescrire Editorial Staff “Olanzapine: keep an eye on this neuroleptic” *Prescrire Int* 1999; 8 (43): 135-138.
13. Prescrire Editorial Staff “Aripiprazole: just another neuroleptic” *Prescrire Int* 2005; 14 (79): 163-167.
14. Prescrire Editorial Staff “Sertindole-another “atypical neuroleptic”; QT prolongation” *Prescrire Int* 2007; 16 (88): 59-62.
15. Prescrire Editorial Staff “Paliperidone. Just a metabolite of risperidone, a neuroleptic soon off-patent” *Prescrire Int* 2007; 16 (92): 236-237.
16. Prescrire Editorial Staff “Quetiapine. A me-too neuroleptic; no panacea” *Prescrire Int* 2011; 20 (121): 257-261.
17. Prescrire Editorial Staff “Asenapine. A less effective, yet, and more dangerous neuroleptic!” *Prescrire Int* 2012; 321 (131): 229-232.
18. Khanna P et al. “Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia” (Cochrane Review) (última actualización: 2013). En: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2016; número 10: 560 páginas.
19. Scott Stroup T et al. “Pharmacotherapy for schizophrenia: acute and maintenance phase treatment” *UpToDate*. www.uptodate.com acceso 10 de enero de 2019: 13 páginas.
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network “Management of schizophrenia” SIGN publication n° 131, Marzo 2013: 71 páginas.
21. “Psychoses and related disorders”. En: “BNF” The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 21 de enero de 2019: 10 páginas.
22. ANSM “RCP-Cyamémazine Mylan” 16 de agosto de 2018: 12 páginas.
23. Meyer JM “Pharmacotherapy of psychosis and mania”. En: Brunton

- LL et al. "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" 13^{ed} McGraw Hill, Nueva York 2018: 279-302.
24. Prescrire Rédaction "Clozapine ou autres neuroleptiques: occlusions intestinales mortelles" *Rev Prescrire* 2018; 38 (417): 511.
 25. Prescrire Rédaction "Fiche M1. Le syndrome atropinique" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
 26. Prescrire Rédaction "Antiparkinsoniens atropiniques" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
 27. Tarsy D et al. "Tardive dyskinesia: etiology, risk factors, clinical features, and diagnosis" *UpToDate*. www.uptodate.com acceso 22 de enero de 2019: 18 páginas.
 28. Tarsy D et al. "Tardive dyskinesia: prevention, prognosis, and treatment" *UpToDate*. www.uptodate.com acceso 22 de enero de 2019: 15 páginas.
 29. Carbon M et al. "Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis" *J Clin Psychiatry* 2017; 78 (3): e264-e278.
 30. Wijdicks EFM et al. "Neuroleptic malignant syndrome" *UpToDate* www.uptodate.com acceso 22 de enero de 2019: 17 páginas.
 31. Murri MB et al. "Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case deferral analysis" *Drugs R D* 2015; 15 (1): 45-62.
 32. Prescrire Editorial Staff "Drug-induced weight gain" *Prescrire Int* 2012; 21 (123): 11-14.
 33. Olten B and Bloch MH "Meta regression: Relationship between antipsychotic receptor binding profiles and side-effects" *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 84 (Pt A): 272-281.
 34. Bak M et al. "Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis" *PLoS One* 2014; 9 (4): e94112: 19 páginas.
 35. Musil R et al. "Weight gain and antipsychotics: a drug safety review" *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14 (1): 73-96.
 36. Prescrire Rédaction "Effets indésirables métaboliques de l'olanzapine: procès en cascade aux États-Unis" *Rev Prescrire* 2008; 28 (293): 224-226.
 37. Prescrire Rédaction "Hyperglycémies d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2012; 32 (348): 749-753.
 38. Rummel-Kluge C et al. "Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis" *Schizophr Res* 2010; 123 (2-3): 225-233.
 39. Hirsch L et al. "Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: a systematic review of population-based studies" *Drug Saf* 2017; 40 (9): 771-781.
 40. Prescrire Editorial Staff "Neuroleptics: increased rate of venous thromboembolic events" *Prescrire Int* 2006; 15 (86): 224.
 41. Barbui C et al. "Antipsychotic drug exposure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies" *Drug Saf* 2014; 37 (2): 79-90.
 42. Prescrire Editorial Staff "Severe ventricular arrhythmia and sudden death on neuroleptics" *Prescrire Int* 2002; 11 (61): 146-150.
 43. Salvo F et al. "Sudden cardiac and sudden unexpected death related to antipsychotics: a meta-analysis of observational studies" *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99 (3): 306-314.
 44. Prescrire Rédaction "Thioridazine: retrait en France" *Rev Prescrire* 2005; 25 (263): 506.
 45. Prescrire Rédaction "Quétiapine et atteintes du muscle cardiaque" *Rev Prescrire* 2013; 33 (355): 350.
 46. "Chlorpromazine". En: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 22 de enero de 2019: 53 páginas.
 47. Prescrire Rédaction "Neutropénies sévères et agranulocytoses d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2011; 31 (328): 110-115.
 48. "Clozapine". En: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 22 de enero de 2019: 36 páginas.
 49. ANSM "RCP-Clozapine Accord 25 mg" 5 de junio de 2018: 22 páginas.
 50. Prescrire Editorial Staff "Atypical neuroleptics: compulsive disorders" *Prescrire Int* 2014; 23 (146): 43-44.
 51. Prescrire Editorial Staff "Aripiprazole: impulse control disorders" *Prescrire Int* 2016; 25 (176): 271.
 52. Prescrire Editorial Staff "Aripiprazole: violent behaviour" *Prescrire Int* 2015; 24 (165): 270.
 53. NICE "Psychosis and schizophrenia in adults" edición actualizada de 2014: 684 páginas.
 54. Ciranni MA et al. "Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs: a 10-year, retrospective cohort study" *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (1): 122-129.
 55. Tsuda Y et al. "Meta-analysis: the effects of smoking on the layout of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine" *BMJ Open* 2014; 4 (3): e004216: 9 páginas.
 56. Silveira da Mota Neto JI et al. "Amisulpride for schizophrenia" (Cochrane Review) (última actualización: 2002). En: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2002; número 2: 102 páginas.
 57. Komossa K et al. "Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia" (Cochrane Review) (última actualización: 2007). En: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2010; número 1: 127 páginas.
 58. Asmal L et al. "Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia" (Cochrane review) (última actualización: 2010). En: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2013; número 11: 271 páginas.
 59. Samara MT et al. "Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia. A network meta-analysis" *JAMA Psychiatry* 2016; 73 (3): 199-210.
 60. Siskind D et al. "Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis" *Br J Psychiatry* 2016; 209 (5): 385-392 + apéndice en la página web www.cambridge.org: 9 páginas.
 61. Prescrire Editorial Staff "Drugs that promote dental caries" *Prescrire Int* 2015; 24 (157): 41-44.

¿Neurolépticos o antipsicóticos?

Prescrire International 2019; 28 (206):185

Traducido por Salud y Fármacos

- Terminología influenciada por teorías fisiopatológicas.

En 1950, en Francia, un equipo encabezado por Paul Charpentier, un químico que trabajaba para la compañía Rhône-Poulenc, desarrolló un antihistamínico destinado a la anestesia, la clorpromazina. Durante su investigación sobre la anestesia, el cirujano Henri Laborit observó que clorpromazina hacía que los pacientes se comportaran de manera indiferente a su entorno. En 1952, los psiquiatras Jean Delay y Pierre Deniker probaron la clorpromazina en pacientes con agitación o psicosis y

describieron sus efectos psicológicos y motores. En 1955, propusieron el nombre de "neurolépticos" (del griego, que significa que debilita el nervio) para los fármacos con los mismos efectos sintomáticos que clorpromazina [1, 2].

En Estados Unidos, a partir de la década de 1960, el término utilizado con más frecuencia para estos fármacos fue "antipsicótico". Desde entonces, muchos psiquiatras estadounidenses han creído que estos fármacos no solo alivian los síntomas de la esquizofrenia, sino que corrigen una alteración

bioquímica subyacente [2]. Por ejemplo, a principios de la década de 1970, la observación de que clorpromazina y haloperidol bloquean los receptores dopaminérgicos en el cerebro, fue uno de los argumentos que contribuyeron a generar la hipótesis de que había un vínculo causal entre el exceso de dopamina y la esquizofrenia [1-3]. Esta hipótesis fue utilizada posteriormente por la industria farmacéutica para promover estos fármacos [2].

El desarrollo de la clozapina a principios de la década de 1960, seguido en la década de 1990 por el desarrollo de otros “antipsicóticos” con menor afinidad por los receptores dopaminérgicos, condujo a nuevas hipótesis y teorías sobre la fisiopatología de la esquizofrenia [3, 4].

En unos pocos años, la clorpromazina y otros neurolepticos transformaron radicalmente el tratamiento de pacientes con psicosis. Pero la idea de que corrigen las alteraciones bioquímicas responsables de la enfermedad sigue siendo solo una

hipótesis. Por este motivo, *Prescrire* considera que el término “antipsicótico”, que implica una acción directa sobre las causas de la enfermedad, no es el nombre más apropiado para estos fármacos. Por lo tanto, seguimos refiriéndonos a ellos como “neurolepticos”.

Etiquetas: neuroleptico, antipsicóticos

Referencias

1. López-Muñoz F et al. “History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine” *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17 (3): 113-135.
2. Moncrieff J “Magic bullets for mental disorders: the emergence of the concept of an “antipsychotic” drug” *J Hist Neurosci* 2013; 22 (1): 30-46.
3. Meyer JM “Pharmacotherapy of psychosis and mania”. En: Brunton LL et al. “Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis to Therapeutics” 13ª ed McGraw Hill, Nueva York 2018: 279-302.
4. Natesan S and Kapur S “Antipsychotic therapy over half a century: a tale of discovery from chlorpromazine to aripiprazole” *Natl Med J India* 2012; 25 (4): 193-195.

Seguridad de los psicofármacos en niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos

Rosa Provencio-Arranz, Francisco Martínez-Granados, Emilio Pol-Yanguas

Mayo 2020

En este estudio [1] se pretende establecer una síntesis global de la evidencia sobre la seguridad de cuatro grupos de psicofármacos (antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos para el trastorno de hiperactividad/déficit de atención y estabilizadores del ánimo) cuando se administran a niños y adolescentes. Para ello dice realizar una meta-revisión de metaanálisis en red*, metaanálisis clásicos, ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes. Se excluyen los estudios destinados a condiciones diferentes de los trastornos mentales y los que comparan población diagnosticada y medicada con población sana.

Dentro de cada categoría de psicofármacos establece subcategorías y dentro de estas ubica los diferentes principios activos a considerar. Por otra parte, establece un listado de 78 eventos adversos seleccionados a priori, que agrupa en 19 categorías, 16 en función del órgano o sistema afectado y 3 globales que son: discontinuación por cualquier efecto adverso, efectos adversos graves, y mortalidad.

Para establecer la seguridad de cada psicofármaco determina lo que llama “razón seguridad/cobertura” que viene a indicar el número de eventos adversos más frecuentes con el fármaco que con placebo (o ausencia de tratamiento) de forma estadísticamente significativa, sobre el número de eventos recogidos en la literatura para dicho fármaco. El análisis parece restringirse a aquellos medicamentos psicotrópicos sobre los cuales se han estudiado en la bibliografía al menos 20% (16) de los 78 eventos adversos predefinidos.

Encuentra qué entre los antidepresivos, escitalopram y fluoxetina tienen la más favorable “razón seguridad/cobertura”, le siguen en aceptabilidad vilazodona, paroxetina y sertralina, mientras que venlafaxina presentaría la seguridad más desfavorable. Entre los antipsicóticos lurasidona presentaría una mayor seguridad, seguida de asenapina, quetiapina, y ziprasidona, mientras que

olanzapina presentaría la peor seguridad. Entre los medicamentos para tratamiento de la hiperactividad por déficit de atención figura con mejores datos de seguridad metilfenidato, mientras que la peor posición la ocupa guanfacina. Entre los estabilizadores del humor la mejor seguridad la ofrece litio y la peor, valproato. En el original se indica para cada familia de psicofármacos, los agentes más frecuentemente asociados con los diferentes efectos adversos. Los autores pretenden que estos resultados sean una guía para la elección de psicofármacos en la población infantojuvenil.

A nuestro juicio, ésta “razón seguridad/cobertura” carece de utilidad para la elección de un fármaco concreto. Mas útil es la información contenida en la tabla 1 (puede ver la tabla en inglés en el enlace que aparece en la referencia), en la que se sintetizan para cada fármaco o grupo de fármacos información sobre el riesgo de los diferentes eventos adversos y la fuente de información que puede ser consultada posteriormente.

Además, si bien la calidad de los metaanálisis convencionales y en red incluidos en la metarevisión es razonablemente buena, la calidad de los ensayos incluidos en ambos es solo moderada. Un análisis bien realizado de datos de calidad moderada, solo pueden dar un resultado de calidad moderada. Además, los metaanálisis en red requieren del cumplimiento del “principio de transitoriedad” en las comparaciones incluidas, si A es mejor que B y B mejor que C, entonces A es mejor que C. Este principio se ha demostrado que no se produce en los ensayos clínicos con psicofármacos. Además, los psicofármacos suelen emplearse durante años en la práctica clínica, años en los que la interferencia farmacológica en el desarrollo físico y psicosocial del sujeto puede tener especial trascendencia para su futuro, sin embargo, ningún fármaco o grupo de fármacos ha sido estudiado en ensayos clínicos de al menos 6 meses de duración. Por otra parte, los estudios de cohortes que incluye son en general de mejor calidad y de mayor duración, pero no dejan de ser estudios

observacionales, que carecen del poder de los estudios aleatorizados para eliminar sesgos en la comparación entre alternativas.

Lo que si evidencia esta “metarrevisión sistemática”, y es muy importante, es la falta de datos sobre la seguridad de estos fármacos usados por niños y adolescentes. Véase la figura 2 del original en el enlace de la referencia. De 44 antidepresivos, solo 18 poseían bibliografía que incluyera al menos el 20% de 78 eventos adversos seleccionados, siendo solo 31 el máximo de estos eventos estudiados para un agente dado. De 21 antipsicóticos, en 15 se habían estudiado al menos el 20% de los 78 eventos adversos, el agente antipsicótico que estudió mayor número de los eventos adversos seleccionados solo incluyó a 44 de estos. Los siete medicamentos para el trastorno de hiperactividad disponían de datos bibliográficos sobre al menos el 20% de los eventos estudiados, pero como máximo solo incluyeron 25 de los 78 tipos. Respecto a los estabilizadores del humor en 6 fármacos de los 8 incluidos se habían estudiado al menos el 20% de los 78 tipos de eventos adversos, el máximo de estos de eventos estudiados para un fármaco de esta categoría no paso de 20.

Por último, a lo largo de la metarrevisión se asume una eficacia razonable de los psicofármacos estudiados, lo que es una cuestión muy opinable. Como la eficacia no es analizada en el artículo que comentamos, no entraremos en ello, pero no

debemos olvidar que la ausencia de farmacoterapia no es sinónimo de ausencia de terapia.

La pobreza de estudios sobre efectos adversos de los psicofármacos en la población infantojuvenil, es coherente con la pobreza y mala calidad en general del estudio de los efectos adversos de los psicofármacos y con la deficiencia de ensayos clínicos en la población infantojuvenil.

*Nota de Salud y Fármacos: Un metaanálisis en red (network meta-analysis) es aquel que permite establecer comparaciones indirectas utilizando la información de estudios que incluyen un comparador común.

Referencia

1 Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Fusar-Poli P, Corell C U. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effect. *World Psychiatry* 2020; 19:214-32. Accesible en https://3ba346de-fde6-473f-b1da-536498661f9c.filesusr.com/ugd/e172f3_5080b243ffb2488997af4a6d782616c6.pdf (ver pg 214 y sig)

Etiquetas: psicofármacos, TDAH, depresión, pediatría, adolescentes

Actualización: Cómo reducir los problemas gastrointestinales que causan los AINEs

(Reducing the risk of NSAID related gastrointestinal problems: an update)

Martin Bradley

DTB, 2020; 58 (6)

<http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2019.000072>

Salud y Farmacos ha traducido solo algunos párrafos del artículo

Puntos claves para recordar

- Los efectos adversos de tipo gastrointestinal que resultan del consumo de AINEs incluyen úlceras, perforación, obstrucción y sangrado.
- Los inhibidores de la COX-2 se asocian con un menor riesgo de úlcera con complicaciones graves que los AINE no selectivos.
- Para reducir las complicaciones gastrointestinales graves inducidas por los AINEs, parece ser más efectivo coprescribir un inhibidor de la bomba de protones (IBP) que usar antagonistas de los receptores H2 o misoprostol.
- Un inhibidor de la COX-2 más un IBP puede ofrecer una protección ligeramente mayor contra las complicaciones gastrointestinales graves que un AINE no selectivo más un IBP o un inhibidor de la COX-2 solo.
- La decisión de recetar un AINE también debe tener en cuenta los factores de riesgo cardiovascular y renal de los pacientes.

Consideraciones prácticas para la prescripción de AINEs

Antes de prescribir un AINE oral, es importante explorar otras opciones, incluyendo los cambios en el estilo de vida (p. ej., ejercicio y dieta), la analgesia alternativa (p. ej., paracetamol) y los AINEs tópicos. Si lo apropiado para un paciente es un AINE

oral, se debe recomendar que el paciente lo consuma solo cuando sea necesario, por el menor tiempo posible y a la dosis efectiva más baja.

Es apropiado ofrecer un IBP a la mayoría de los pacientes a quienes se les receta un AINE no selectivo para uso frecuente. Parece que prescribir un inhibidor de la COX-2 y un IBP acarrea el riesgo más bajo de complicaciones gastrointestinales, pero esta suposición se basa en datos de solo dos estudios con un total de 673 pacientes, que lo compararon con los AINEs no selectivos más IBP o con inhibidores de la COX-2 solos, y la reducción del riesgo absoluto de úlceras sintomáticas o complicaciones de la úlcera fue baja. Además, para algunas personas (ej, pacientes con enfermedad cardiovascular), los inhibidores de COX-2 podrían no ser apropiados.

Debe tenerse en cuenta que el uso a largo plazo de IBP se asocia con problemas que incluyen: la infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados, las fracturas óseas, la hipomagnesemia y la deficiencia de vitamina B12. Aunque estos eventos son relativamente raros y cuando se usan AINEs durante un periodo largo de tiempo se considera apropiado utilizar protección gastrointestinal con IBP, es importante conversar con los pacientes sobre los riesgos y beneficios de los AINEs y los IBP.

Conclusión

Se sabe que los AINEs causan efectos adversos de tipo gastrointestinal importantes, que incluyen perforaciones, úlceras y hemorragias. La adición de un IBP parece ser una estrategia de protección gastrointestinal más efectiva que el uso de antagonistas de los receptores H2 o misoprostol. Existe cierta evidencia de que un inhibidor de COX-2 más un IBP ofrece una mayor protección contra las complicaciones gastrointestinales graves, que un AINE no selectivo más un IBP o un inhibidor de COX-2 solo. Sin embargo, los inhibidores de COX-2 y algunos AINEs no selectivos se asocian con un riesgo ligeramente mayor de problemas cardiovasculares, como ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Como pueden tener un riesgo trombótico menor que los inhibidores selectivos de la COX-2, algunos pacientes pueden considerar el naproxeno más un IBP, o dosis bajas de ibuprofeno más un IBP. Sin embargo, el uso a largo plazo de IBP también se asocia con una gama de efectos adversos. Los profesionales de la salud deben analizar cuidadosamente los posibles beneficios y daños asociados con los AINEs y los IBP para ayudar a los pacientes a decidir la estrategia más adecuada.

información para pacientes

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (a menudo denominados AINEs) como el ibuprofeno, el diclofenaco y el celecoxib se usan para ayudar a controlar afecciones dolorosas como la artritis, el dolor de espalda y el dolor de cabeza. Aunque los AINEs pueden ayudar a reducir el dolor, no son adecuados para todos y pueden causar efectos secundarios. En particular, pueden dañar el estómago y provocar problemas como indigestión, úlceras estomacales e incluso hemorragias internas. Estos efectos nocivos ocurren con mayor frecuencia en personas que toman altas dosis de un AINE durante mucho tiempo. Otras personas que tienen más probabilidades de tener problemas estomacales a causa de los AINEs son los pacientes de edad avanzada y aquellos que tienen otros problemas de salud.

Si necesita tomar un AINE con regularidad, debe preguntarle a su médico si tiene un alto riesgo de sufrir un efecto secundario. Su médico podría ofrecerle otro medicamento (llamado inhibidor de la bomba de protones, como lansoprazol u omeprazol) para tomar con los AINEs, lo que le ayudará a proteger su estómago y reducirá el riesgo de un efecto secundario grave.

Etiquetas: AINEs, inhibidores de la bomba de protones, Cox-2

Asociación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones y el riesgo de fractura en niños

(Association between proton pump inhibitor use and risk of fracture in children)

Wang YH, Wintzell V; Ludvigsson JF et al

JAMA Pediatr. 16 de marzo de 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0007

Traducido por Salud y Fármacos

Puntos clave

Pregunta. El uso pediátrico de inhibidores de la bomba de protones (IBP) ¿se asocia con un mayor riesgo de fractura en los niños?

Hallazgos. Esta cohorte pediátrica comparó 115.933 pacientes que iniciaron el uso de IBP con 115.933 individuos de características parecidas que no los utilizaron, y encontraron que el uso de IBP se asoció con un aumento en el riesgo de fractura del 11%, una diferencia significativa.

Significado. Estos datos sugieren que el uso de IBP se asocia a un pequeño aumento del riesgo de fractura en los niños. Estos hallazgos aportan información de seguridad cuando estos medicamentos se prescriben a pacientes pediátricos.

Resumen

Importancia. El uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) por la población adulta se ha asociado a un mayor riesgo de fractura. A pesar de que los IBP también se prescriben a los niños, hay poca evidencia sobre cómo este problema de seguridad afecta a los pacientes pediátricos.

Objetivo. Evaluar la asociación entre el uso pediátrico de IBP y el riesgo de fractura en niños.

Diseño. Este estudio de cohorte basado en un registro nacional de Suecia incluyó datos desde julio de 2006 hasta diciembre de 2016. Los niños menores de 18 años que iniciaron tratamiento con IBP se aparearon con otros niños de la misma edad y puntuación de propensión que no iniciaron el uso de IBP.

Exposición. Inicio del uso de IBP.

Principales medidas de impacto y resultados. Tras un seguimiento de hasta 5 años se utilizó la regresión de Cox para estimar las razones de riesgo (HR) de una primera fractura de cualquier tipo y de 5 subtipos de fractura. Para abordar los posibles factores de confusión residual, se realizó un análisis de alta dimensión del apareamiento por el puntaje de propensión y una comparación directa con el uso de inhibidores del receptor H2 de la histamina.

Resultados. Se incluyó a un total de 115.933 pares de niños. Durante una media de 2,2 años de seguimiento (desviación estándar [DE] 1,6), ocurrieron 5.354 fracturas de cualquier tipo entre los que iniciaron IBP y 4.568 entre los que no lo hicieron, (20,2 eventos por 1000 años-persona frente a 18,3; razón de riesgo [HR], 1,11 [IC 95%, 1,06-1,15]). El uso de IBP se asoció con un mayor riesgo de fractura de extremidades superiores (HR, 1,08 [IC 95%, 1,03-1,13]), fracturas de extremidades inferiores (HR, 1,19 [IC 95%, 1,10-1,29]) y otras fracturas (HR, 1,51 [IC 95%, 1,16-1,97]) pero no afectó la incidencia de fracturas de cabeza (HR, 0,93 [IC 95%, 0,76-1,13]) ni de fracturas de columna (HR, 1,31 [IC 95%, 0,95-1,81]). Los HR para fracturas según la duración acumulada del uso de IBP fueron 1,08 (IC 95%, 1,03-1,13) durante 30 días o menos, 1,14 (IC 95%, 1,09-1,20) durante 31 a 364 días, y 1,34 (IC 95%, 1,13-1,58) durante 365 días o más. Esta asociación se mantuvo de forma consistente en la mayoría de los análisis de sensibilidad, incluyendo al hacer el análisis de alta dimensión del apareamiento por puntaje de propensión (HR, 1,10 [IC 95%, 1,06-1,15]), aunque el análisis de

IBP vs antagonistas del receptor H₂ de la histamina no alcanzó significación estadística (HR, 1,06 [IC 95%, 0,97-1,15]).

Conclusiones y relevancia. En esta gran cohorte pediátrica, el uso de IBP se asoció con un riesgo pequeño pero significativo de fractura. Al sopesar los beneficios y riesgos del tratamiento pediátrico con IBP se debe tener en cuenta el riesgo de fractura.

Divulgación de los conflictos de interés: el Dr. Svanström ha recibido honorarios de consultoría de Celgene y es empleado de IQVIA, pero esto no afecta al trabajo presentado. El Dr. Ludvigsson coordina, en nombre del Registro Sueco de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (SWIBREG), un estudio que recibió fondos de Janssen Corporation. Los otros autores declaran no tener conflictos de interés.

Etiquetas: inhibidores bomba de protones, pediatría, fracturas, antiácidos

Según un estudio, las tiazidas son el mejor tratamiento inicial para la hipertensión

(Thiazides: best initial treatment for high blood pressure, study finds)

Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2020

Traducido por Salud y Fármacos

La presión arterial alta, o hipertensión, afecta a unos 108 millones de estadounidenses adultos [1]. Es importante controlar la presión arterial para prevenir o minimizar sus complicaciones a largo plazo, incluyendo las enfermedades cardíacas, los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad renal crónica.

Las pautas de 2017 del American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA) recomiendan, como terapia inicial para el tratamiento de la presión arterial, cualquiera de las cuatro clases principales de medicamentos antihipertensivos (para bajar la presión arterial) [2]. Estas clases de medicamentos incluyen a las tiazidas o diuréticos similares a las tiazidas (conocidos como píldoras de agua, como la clortalidona [solo genérica], hidroclorotiazida [Microzida], indapamida [solo genérica] y metolazona [Zaroxolyn]), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (como captopril [solo genérico]), bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) (como losartán [Cozaar]) y bloqueadores de los canales de calcio. Los bloqueadores de los canales de calcio se dividen en dos categorías: dihidropiridinas (como amlodipino [Katerzia, Norvasc]) y no-dihidropiridinas (como diltiazem [Cardizem, Cartia XT, Diltzac, Taztia XT]).

Las pautas ACC / AHA se basaron en la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados que compararon a unos pocos medicamentos individualmente, en lugar de comparar las clases de medicamentos entre sí.

Un estudio observacional reciente, de gran tamaño, que abordó esta brecha mostró que las tiazidas o los diuréticos similares a las tiazidas parecen ser los medicamentos más efectivos y seguros para el tratamiento inicial de la hipertensión. El estudio fue publicado en la edición del 16 de noviembre de 2019 de The Lancet, y fue parcialmente financiado por los gobiernos federales de Australia, EE UU y Corea del Sur.

El nuevo estudio del Lancet [3]

Los investigadores utilizaron varias bases administrativas de facturas a los seguros de salud y de historias clínicas electrónicas de EE UU, Alemania, Japón y Corea del Sur, para identificar a 4,9 millones de pacientes que iniciaron la terapia con un solo medicamento antihipertensivo entre julio de 1996 y marzo de 2018, sin que hubiera evidencia de que hubieran utilizado un medicamento para la presión arterial durante el año anterior.

Los investigadores encontraron que la clase de medicamentos que la mayoría de los pacientes utilizó para iniciar el tratamiento

fueron los inhibidores de los ECAs (48%), seguidos de los bloqueantes de los canales de calcio (19%), las tiazidas o diuréticos similares a las tiazidas (17%) y los BRA (15%). La mayoría de las bases de datos incluyeron una mediana de seguimiento de al menos dos años, y los investigadores compararon la efectividad y seguridad de estas clases de medicamentos utilizando un análisis estadístico sofisticado para ajustar las diferencias observables entre los pacientes (como características demográficas, condiciones previas y consumo de otros medicamentos).

Los investigadores descubrieron que cuando los pacientes seguían tomando su fármaco antihipertensivo inicial, el uso de tiazidas o los diuréticos similares a las tiazidas se asoció a tasas aproximadamente 15% más bajas en las medidas principales de impacto (ataque cardíaco agudo, hospitalización por insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular) que cuando los pacientes recibían tratamiento con inhibidores de las ECAs. Las tiazidas o los diuréticos similares a la tiazida también se asociaron con tasas más bajas en estas medidas de impacto que los bloqueantes de los canales de calcio no dihidropiridínicos, pero para estos diuréticos las tasas no diferían de las de los bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos o los BRA.

Además, según una evaluación de 46 eventos adversos de seguridad, las tiazidas o los diuréticos similares a las tiazidas generalmente tuvieron un perfil de seguridad más favorable que todas las demás clases de fármacos antihipertensivos. En particular, los inhibidores de la ECA se asociaron con un mayor riesgo de muerte, angioedema (una reacción alérgica caracterizada por hinchazón de la piel y de las membranas mucosas), tos, ataque isquémico transitorio (síntomas breves parecidos a un accidente cerebrovascular), hipercalemia (niveles altos de potasio en la sangre), hipotensión (presión arterial baja), demencia y enfermedad renal que las tiazidas o los diuréticos reticulares similares a tiazidas.

Sin embargo, en comparación con otras clases de fármacos, las tiazidas o los diuréticos similares a la tiazida se asociaron con un mayor riesgo de desequilibrios electrolíticos: hipocalemia (niveles bajos de potasio en la sangre) e hiponatremia (niveles bajos de sodio en la sangre). Aunque la hipopotasemia y la hiponatremia podrían ser graves, se pueden detectar con análisis de sangre de rutina y son fáciles de manejar: la hipocalemia se maneja aumentando la ingesta de alimentos ricos en potasio, y la hiponatremia restringiendo la ingesta de agua.

Los investigadores estimaron que si los que en este estudio iniciaron tratamiento con inhibidores de la ECA (2,4 millones) hubieran comenzado tratamiento con una tiazida o un diurético similar a la tiazida, podrían haberse evitado más de 3.100 eventos cardiovasculares importantes (incluyendo ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares).

En particular, el Public Citizen's Health Research Group ha recomendado previamente que, en general se inicie el tratamiento de la hipertensión con los diuréticos tipo tiazida (excepto en aquellos con enfermedad renal crónica) porque previenen mejor los eventos de insuficiencia cardíaca aguda [4].

Lo que puede hacer

Si le acaban de diagnosticar hipertensión y no tiene otros problemas de salud (como diabetes o colesterol alto), primero debe intentar modificar su estilo de vida, reduciendo la ingesta de sal en su dieta y haciendo más ejercicio. Si estos cambios no funcionan y requiere terapia antihipertensiva, hable con su médico acerca de tomar, como tratamiento de primera línea, una dosis baja de tiazida o un diurético similar a la tiazida. Durante el tratamiento con tiazidas o diuréticos similares a tiazidas, es importante que controle los signos de hipocalcemia (que incluyen pulso irregular, palpitaciones y debilidad) e hiponatremia (que incluyen dolor abdominal, vómitos, mareos y debilidad), y se someta a análisis de sangre antes y después de iniciar la terapia con tiazidas para controlar sus niveles de sodio y potasio. Si desarrolla estos desequilibrios electrolíticos mientras toma un determinado producto tiazídico, consulte a su médico acerca de cambiar a otra tiazida porque hay evidencia de que el riesgo de

estos efectos adversos puede ser distinto para las diferentes tiazidas [5].

Si tiene diabetes, enfermedad renal o ciertas otras afecciones, es posible que deba tomar un inhibidor de la ECA, un BRA o un bloqueante de los canales de calcio para controlar su presión arterial alta. Discuta estas opciones con su médico.

Etiquetas. hipertensión, tiazidas, BRA, ECA

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention. Facts about hypertension. January 28, 2020. <https://www.cdc.gov/bloodpressure/facts.htm>. Accessed March 4, 2020.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCN A guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138(17):e426-e483.
3. Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet*. 2019;394(10211):1816-1826. >
4. New blood pressure treatment guidelines released. *Worst Pills, Best Pills News*. September 2014. https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=918. Accessed March 5, 2020.
5. Hripscak G, Suchard MA, Shea S, et al. Comparison of cardiovascular and safety outcomes of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide to treat hypertension. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2019.7454. [published online ahead of print February 17, 2020]

Generalización de los ensayos clínicos que respaldan la guía de prescripción para la hipertensión del American College of Cardiology / American Heart Association 2017 (*Generalizability of clinical trials supporting the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline prescription*)

Anderson TS, Odden M; Penko J et al.

JAMA Intern Med. 2020;180(5):795-797. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0051

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2762877>

Traducido por Salud y Fármacos

La guía 2017 de la American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA) para el manejo de la hipertensión redujo los umbrales para diagnosticar y tratar la hipertensión de todos los adultos a 130/80 mm Hg [1]. Estas recomendaciones se basaron principalmente en los resultados del ensayo "intervención en la presión arterial sistólica" (Systolic Blood Pressure Intervention Trial o SPRINT) y del ensayo "acción para controlar el riesgo cardiovascular en diabetes" (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes ACCORD) [1-3], que reclutó a pacientes con mayor riesgo cardiovascular e impuso criterios de exclusión relacionados con las comorbilidades, la esperanza de vida y la probabilidad de adherencia a la medicación [2,3]. En este estudio, se utilizaron los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (National Health and Nutrition Examination Survey NHANES) para evaluar si los pacientes inscritos en los ensayos SPRINT y ACCORD fueron representativos de la población adulta de EE UU que cumple con los criterios de farmacoterapia adicional según la guía ACC / AHA.

Métodos

Se analizaron conjuntamente los cuestionarios NHANES, el examen físico y los datos de laboratorio de los ciclos 2013-2014 y 2015-2016 [4] para identificar los criterios de elegibilidad en los ensayos SPRINT y ACCORD (Figura 1 en el enlace que aparece en el encabezado [5,6]). Los métodos para operacionalizar los datos de NHANES se describen en el Suplemento (Ver en el enlace que aparece en el encabezado). Los datos faltantes se imputaron utilizando el método de especificación totalmente condicional y 20 conjuntos de imputación. Se utilizaron pesos de muestreo para obtener estimaciones representativas a nivel nacional con intervalos de confianza [IC] del 95%.

El análisis comenzó en diciembre de 2018. Primero calculamos el número de adultos clasificados como hipertensos y recomendamos farmacoterapia intensa siguiendo las guías ACC / AHA. Luego, clasificamos a las personas que cumplían con los criterios de farmacoterapia intensa en tres categorías según los criterios de elegibilidad del ensayo: (1) elegible para el ensayo, (2) no cumple con los criterios de inclusión (eran demasiado jóvenes o no tenían factores de riesgo cardiovascular) y (3)

cumple al menos 1 criterio de exclusión. Todos los análisis se realizaron con Stata versión 14.1 (StataCorp). El comité de ética del Centro Nacional de Estadísticas de Salud revisó y aprobó cada ciclo de NHANES, y los participantes dieron su consentimiento informado por escrito [4].

Resultados

Estimamos que 107,7 millones de estadounidenses adultos (IC 95%, 99,3 millones-116,0 millones) clasificarían como hipertensos, y según la guía de 2017 ACC / AHA, se les recomendaría farmacoterapia intensiva a 58,8 millones (IC 95%, 53,7 millones-63,8 millones). De los adultos a quienes se les recomendaría farmacoterapia intensiva, el 27,9% (IC 95%, 25,2% -30,5%) cumplieron los criterios de elegibilidad del ensayo; el 44,9% (IC 95%, 42,3% -47,5%) no cumplieron con los criterios de inclusión en el ensayo por su bajo riesgo cardiovascular, y el 27,3% (IC 95%, 24,5% -30,0%) cumplió con al menos 1 criterio de exclusión (Figura 2 en el enlace que aparece en el encabezado). La mayoría de los adultos menores de 50 años no se habrían incluido en los ensayos debido a su bajo riesgo cardiovascular; la mayoría de los adultos mayores cumplieron los criterios de inclusión por tener mayor riesgo cardiovascular, pero también cumplieron los criterios de exclusión.

Discusión

Aunque la guía 2017 ACC / AHA amplió sustancialmente el número de adultos diagnosticados con hipertensión y elegibles para recibir tratamiento, los ensayos clínicos que subyacen a los nuevos umbrales de tratamiento son representativos de menos de un tercio de la población objetivo de esta guía. Los ensayos fueron más representativos de los adultos de 50 y 69 años, lo que indica que hay grandes lagunas de evidencia sobre la efectividad del tratamiento intensivo de la hipertensión en los adultos más jóvenes con bajo riesgo cardiovascular, y en los adultos mayores con multimorbilidad. Las limitaciones del estudio incluyen la medición de la presión arterial durante una sola visita, el autoinforme de las comorbilidades médicas y los datos faltantes en la encuesta NHANES.

Frente a estos resultados, los médicos deben ser conscientes de que se desconoce el perfil riesgo-beneficio de tratar para lograr los objetivos estrictos de presión arterial entre los individuos de bajo riesgo y los adultos más jóvenes, y las recomendaciones se basan en la extrapolación de los resultados en poblaciones de mayor riesgo. Además, los adultos mayores con multimorbilidad, que en gran medida fueron excluidos de los ensayos, pueden tener una probabilidad reducida de beneficio debido a los riesgos de muerte no cardiovascular y a un riesgo potencialmente mayor de eventos adversos asociados con la polifarmacia. Para la mayoría de las personas incluidas en las pautas que no están representadas en los ensayos, es probable que sea preferible utilizar un enfoque centrado en el paciente, que adapte las recomendaciones al grado de elevación de la presión arterial, los otros riesgos y el tiempo necesario para beneficiarse. Esto podría

ser preferible a la adopción inquebrantable de objetivos estrictos de tratamiento.

Declaración de conflictos de interés: el Dr. Odden informa haber recibido honorarios personales de Cricket Health no relacionados con este trabajo. No se informaron otros conflictos.

Financiación / apoyo: el Dr. Anderson recibió una beca del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (beca L30AG060493 y R03AG064373) y del Colegio Americano de Cardiología. El Dr. Bellows recibió el apoyo del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (beca K01HL140170). El Dr. Bibbins-Domingo recibió una beca del Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (beca K24DK103992).

Papel del financiador / patrocinador: Los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño y la realización del estudio; ni en la recopilación, gestión, análisis e interpretación de los datos; ni en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito; ni en la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Descargo de responsabilidad: el Dr. Bibbins-Domingo es el ex presidente del Grupo de Trabajo sobre Servicios Preventivos de EE UU (US Preventive Services Task Force USPSTF). Este artículo refleja su propio trabajo y no las posiciones oficiales de la USPSTF.

Etiquetas: ensayos clínicos, hipertensión, tratamiento

Referencias

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2018;138(17):e426-e483. [PubMedGoogle Scholar](#)
- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116. doi:[10.1056/NEJMoa1511939PubMedGoogle ScholarCrossref](#)
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-1585. doi:[10.1056/NEJMoa1001286PubMedGoogle ScholarCrossref](#)
- Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. Updated December 26, 2019. Accessed April 15, 2019. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>
- Lee SJ, Boscardin WJ, Kirby KA, Covinsky KE. Individualizing life expectancy estimates for older adults using the Gompertz Law of Human Mortality. *PLoS One*. 2014;9(9):e108540. doi:[10.1371/journal.pone.0108540PubMedGoogle Scholar](#)
- Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol*. 2004;61(1):59-66. doi:[10.1001/archneur.61.1.59](#)

Evaluación de una cascada frecuente de prescripción relacionada con bloqueantes de los canales de calcio y diuréticos en adultos mayores con hipertensión

(Evaluation of a common prescribing cascade of calcium channel blockers and diuretics in older adults with hypertension)

Savage RD, Visentin JD, Bronskill SE et al.

JAMA Intern Med. 2020;180(5):643-651. doi:10.1001/jamainternmed.2019.7087

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2761272>

Traducido por Salud y Fármacos

Puntos clave

Pregunta ¿Es más probable que los adultos mayores que comienzan tratamiento con un bloqueante de los canales de calcio reciban subsecuentemente un diurético y se genere una cascada prescriptiva, a que suceda lo mismo entre aquellos que comenzaron tomando otros medicamentos?

Descubrimientos. En un estudio de cohorte de base poblacional que incluyó a 41.086 adultos mayores con hipertensión, la administración reciente de un bloqueante de los canales de calcio se asoció con una mayor tasa, estadísticamente significativa, de recibir durante los siguientes 90 días un diurético de asa en comparación con dos grupos (n = 66.494 y n = 231.439) que comenzaron tomando otros medicamentos.

Significado. Muchos adultos mayores que comienzan a tomar un bloqueante de los canales de calcio pueden experimentar posteriormente una cascada de prescripción. Se pueden tomar medidas para evitar recetar medicamentos innecesarios que pueden causar daño y son costosos.

Resumen

Importancia. Los bloqueantes de los canales de calcio (BCC) se recetan con frecuencia para tratar la hipertensión y pueden causar edema periférico. Se produce una cascada de prescripción cuando el edema se malinterpreta como una nueva afección médica y posteriormente se prescribe un diurético para tratar el edema. La frecuencia con que esta cascada de prescripción se produce a nivel poblacional no está bien descrita.

Objetivo. Medir la asociación entre la nueva dispensación de un BCC y la dispensación posterior de un diurético de asa entre los adultos mayores con hipertensión.

Diseño, entorno y participantes. Se realizó un estudio de cohorte con base poblacional utilizando las bases administrativas de datos de salud de los adultos hipertensos de 66 años o más que residen en la comunidad, y las facturas de medicamentos recetados entre el 30 de septiembre de 2011 y el 30 de septiembre de 2016 en Ontario, Canadá. El análisis se realizó entre el 1 de septiembre de 2018 y el 30 de mayo de 2019.

Exposiciones. Las personas a las que recientemente se había dispensado un BCC se compararon con los siguientes 2 grupos: (1) las personas a las que recientemente se había dispensado un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueante del receptor de angiotensina II y (2) las personas a las que recientemente se había dispensado un medicamento no relacionado.

Medidas y resultados principales. Utilizando modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, se estimaron las razones de riesgo (HR) con IC del 95% para las personas que surtieron la receta de un diurético de asa durante los 90 días de seguimiento.

Resultados. La cohorte incluyó a 41.086 adultos mayores (≥ 66 años) con hipertensión, a quienes recientemente se había dispensado un BCC, 66.494 individuos a quienes recientemente se les había dispensado otro antihipertensivo y 231.439 individuos a quienes recientemente se había dispensado un medicamento no relacionado. El día índice (es decir, la fecha de dispensación), la edad media (desviación estándar DE) fue de 74,5 (6,9) años, y 191.685 (56,5%) eran mujeres. Las personas a quienes recientemente se había dispensado un BCC, a los 90 días tuvieron una incidencia acumulada superior de recibir un diurético de asa que las personas en ambos grupos control (1,4% vs 0,7% y 0,5%, $P < .001$). Después de hacer el ajuste, las personas que habían recibido recientemente un BCC tenían tasas relativas más altas de recibir una receta de un diurético de asa en comparación con las personas que habían recibido recientemente un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueante del receptor de angiotensina II (HR, 1,68; IC 95%, 1,38-2,05 en los primeros 30 días después del día índice [días 1-30]; 2,26; IC del 95%, 1,76-2,92 en los siguientes 30 días [días 31-60]; y 2,40; IC del 95%, 1,84-3,13 en el tercer mes de seguimiento [días 61-90]) y que los individuos que recientemente habían recibido medicamentos no relacionados (HR, 2,51; IC del 95%, 2,13-2,96 durante 1-30 días después de día índice; 2,99; IC del 95%, 2,43-3,69 para 31-60 días después del índice; y 3,89; IC 95%, 3,11-4,87 durante 61-90 días después del índice). Esta asociación persistió, aunque ligeramente atenuada, desde los 90 días posteriores al día índice hasta el año de seguimiento, y cuando se restringió a un subgrupo de individuos que habían recibido recientemente amlodipino.

Conclusiones y relevancia. Muchos adultos mayores hipertensos que habían recibido recientemente un BCC reciben posteriormente un diurético de asa. Dada la frecuencia de la prescripción de los BCC, se necesitan intervenciones para aumentar la conciencia de los médicos sobre esta frecuente cascada de prescripción, para reducir la prescripción de medicamentos potencialmente innecesarios que pueden dañar.

Divulgación de conflictos de interés: No se informa ninguno.

Etiquetas: hipertensión, bloqueantes del canal del calcio, adulto mayor, diuréticos

Anticoagulantes de acción directa (ACOD) en nuevas indicaciones... ¿de mal en peor?

Erviti J, Saiz LC, Leache L, Gutiérrez M

Bit Navarra 2020; 28 (1)https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/386FF27D-6065-4EDF-8278-ACE10C5E168C/460940/Bit_vol28n1.pdf

El rivaroxabán presentó mayor incidencia de eventos tromboembólicos que la warfarina en pacientes con síndrome antifosfolípido y el ensayo tuvo que suspenderse. También se han suspendido anticipadamente otros tres ensayos clínicos: uno por aumento de la mortalidad en el grupo rivaroxabán respecto a clopidogrel, en reemplazo valvular aórtico transcatheter; el segundo, por una relación beneficio-riesgo desfavorable respecto al AAS en la prevención de ictus recurrente tras ictus embólico de origen desconocido; el tercero, por un mayor riesgo tromboembólico y de sangrado con dabigatrán frente a warfarina en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Los resultados de los ACODs han sido más bien decepcionantes en enfermedad cardiovascular

estable; síndrome coronario agudo; pacientes con insuficiencia cardíaca, ritmo sinusal y enfermedad coronaria; pacientes hospitalizados por patología médica aguda; cirugía ortopédica menor y en prevención del tromboembolismo en pacientes oncológicos. Los antagonistas de la vitamina K deberían ser siempre la primera opción de tratamiento. Los ACODs deberían restringirse a los casos en que los antagonistas de la vitamina K estén contraindicados, no se toleren, o no sea posible mantener unos niveles de INR dentro del rango terapéutico.

El documento completo en el link del encabezado

Alto riesgo trombótico y anticuerpos antifosfolípidos: evitar los anticoagulantes orales directos*Revue Prescrire* 2019; 39 (432): 736-7

Traducido por Salud y Fármacos

- El rivaroxabán es menos efectivo que la warfarina en la prevención de la trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, un factor de riesgo para eventos tromboembólicos.

A mediados de 2019, la agencia reguladora de medicamentos francesa, ANSM (por sus siglas en francés), aconsejó a los profesionales sanitarios que no utilizaran anticoagulantes orales directos en pacientes con antecedentes de trombosis y con anticuerpos antifosfolípidos (a). Para aquellos pacientes tratados con un anticoagulante oral directo debe considerarse el cambio a un antagonista de la vitamina K como la warfarina [1].

La trombofilia adquirida más común se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Estos anticuerpos se detectan en el 1% a 6% de la población. Las personas con anticuerpos antifosfolípidos tienen un riesgo de trombosis venosa de 3 a 15 veces superior que la población general. También tienen un mayor riesgo de trombosis arterial, incluyendo ictus isquémico [2].

Más eventos tromboembólicos con rivaroxabán. Esta advertencia se basa en los resultados de un ensayo clínico no ciego de rivaroxabán en comparación con warfarina que incluyó a 120 pacientes con antecedentes de trombosis y en los que se habían detectado anticuerpos antifosfolípidos. El ensayo se interrumpió prematuramente debido a una mayor incidencia de eventos tromboembólicos en el grupo tratado con rivaroxabán: 12% (4 casos de ictus isquémico y 3 casos de infarto de miocardio) frente a ningún caso en el grupo tratado con warfarina [1].

A mediados de 2019, dado que otros anticoagulantes orales directos podrían presentar el mismo riesgo, y en ausencia de datos que indiquen lo contrario, la advertencia también se aplica a dabigatrán, apixabán y edoxabán [1].

En la práctica. En ocasiones los anticoagulantes orales directos constituyen una alternativa a los antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, dado el mayor riesgo de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, tiene sentido evitar los anticoagulantes orales directos en esta indicación y considerar el cambio a la warfarina.

La warfarina es el anticoagulante oral de primera elección para pacientes con alto riesgo de trombosis, pero también para aquellos con mayor riesgo de hemorragia o interacciones farmacológicas, ya que la dosis puede ajustarse en función de las mediciones del INR (índice internacional normalizado) [3]. Estas indicaciones son mucho más frecuentes que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

a- Los anticoagulantes orales directos autorizados en la Unión Europea son el inhibidor directo de la trombina dabigatrán y los inhibidores del factor Xa (o “xabans”) apixabán, edoxabán y rivaroxabán.

Etiquetas: anticoagulantes de acción directa, trombosis, Warfarina, rivaroxaban

Fuentes

1. ANSM “L’apixaban (Eliquis[®]), le dabigatran etexilate (Pradaxa[®]), l’edoxaban (Lixiana[®]/Roteas[®]) et le rivaroxaban (Xarelto[®]) ne sont pas recommandés chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides (SAPL) en raison d’une possible augmentation du risque de récurrence d’évènement thrombotique. Lettre aux professionnels de santé” Mayo 2019: 3 páginas.
2. “Thrombophilia. Testing rarely useful after a venous thromboembolic event” *Prescrire Int* 2017; 26 (182): 129.
3. “Oral anticoagulants in atrial fibrillation. Warfarin or apixaban, depending on the clinical situation” *Prescrire Int* 2019; 28 (205): 159-160.

En pacientes con EPOC sin enfermedad cardíaca, los riesgos de los beta bloqueantes superan sus beneficios*(For COPD patients without heart disease, risks of beta blockers outweigh benefits)**Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo 2020*

Traducido por Salud y Fármacos

Los betabloqueantes son una clase de medicamentos de uso frecuente en el tratamiento de la hipertensión (presión arterial alta). La FDA también ha aprobado ciertos beta-bloqueantes para tratar a pacientes que han sufrido un ataque cardíaco o tienen dolor en el pecho debido a una enfermedad de las arterias coronarias (angina), insuficiencia cardíaca o migrañas (consulte el Cuadro a continuación).

Estos medicamentos se pueden dividir en dos grupos: aquellos que funcionan principalmente uniéndose a los receptores beta del corazón (bloqueantes beta cardioselectivos) y aquellos que actúan uniéndose a los receptores beta en todo el cuerpo, incluyendo los del corazón y los pulmones (betabloqueantes no cardioselectivos).

Ejemplos de beta bloqueantes orales disponibles en EE UU

Nombre genérico	Nombre de marca†	Usos aprobados por la FDA
Cardioselectivo		
acebutolol	solo genérico	Ciertas anomalías del ritmo cardíaco, hipertensión
atenolol	Tenormin	angina, ataque de corazón, hipertensión
betaxolol	solo genérico	hipertensión
bisoprolol	solo genérico	hipertensión
metoprolol	Kaspargo Sprinkle, Lopressor, Toprol-XL	angina, ataque de corazón, hipertensión
nebivolol*	Bystolic	hipertensión
No-cardioselectivo		
carvedilol	Coreg	Problemas de funcionamiento cardíaco tras ataque de corazón, insuficiencia cardíaca crónica, hipertensión
nadolol	Corgard	angina, hipertensión
pindolol	sólo genérico	hipertensión
propranolol	Hemangeol, Inderal LA, Innopran XL	angina, hipertensión, estenosis subaórtica hipertrofica, migraña
timolol	Sólo genérico	hipertensión, ataque cardíaco, migraña

† Se excluyeron los productos combinados de marca.

* Designado como de uso limitado. Solo cardioselectivo en dosis de 10 miligramos (mg) al día o menos. En dosis superiores a 10 mg diarios, el nebivolol pierde su selectividad y bloquea los receptores beta en todo el cuerpo.

Está bien establecido que, en la población general, el uso de betabloqueantes tras un ataque cardíaco o el desarrollo de insuficiencia cardíaca disminuye el riesgo de muerte a largo plazo [1, 2]. Sin embargo, durante muchos años, preocupados porque los betabloqueantes también pueden provocar un empeoramiento repentino de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por broncoespasmo agudo (estrechamiento de las vías respiratorias en los pulmones que provoca sibilancias y falta de aliento), se evitó el uso de estos medicamentos en pacientes con EPOC, incluso después de un ataque cardíaco o de la aparición de insuficiencia cardíaca. Es importante destacar que ahora hay una gran cantidad de evidencia que indica que los pacientes con EPOC que han sufrido un ataque cardíaco tienen más probabilidades de sobrevivir más tiempo si reciben tratamiento con bloqueantes beta [3-5]

Pero algunos estudios observacionales también han sugerido que el tratamiento con betabloqueantes de los pacientes con EPOC, incluso en ausencia de enfermedad cardíaca, puede disminuir el riesgo de exacerbaciones o brotes agudos de EPOC (episodios de empeoramiento repentino y sostenido de los síntomas respiratorios más allá de las variaciones normales del día a día) y la muerte [6, 7]. Sin embargo, los resultados de un reciente ensayo clínico aleatorizado bien diseñado publicado en el *New England Journal of Medicine* (NEJM) refutan enérgicamente el

uso de betabloqueantes en pacientes con EPOC de moderado a grave que no tienen enfermedad cardíaca.

Tratamiento de la EPOC

Los pacientes con EPOC estable se manejan reduciendo la exposición a factores que pueden dañar los pulmones, particularmente fumar, y con broncodilatadores beta agonistas de acción prolongada (como formoterol [Perforomist] y salmeterol [Serevent]), que abren las vías respiratorias [8]. Un objetivo importante del tratamiento de la EPOC es reducir la aparición de exacerbaciones agudas, que se caracterizan por una mayor dificultad para respirar, producción de esputo, tos y sibilancias.

Las exacerbaciones de la EPOC generalmente requieren tratamientos adicionales, como los broncodilatadores agonistas beta de acción corta “inhaladores de rescate” (como albuterol [Proair, Proventil HFA, Ventolin HFA]) y un ciclo corto de corticosteroides. Además, las exacerbaciones graves de la EPOC pueden requerir hospitalización.

El ensayo NEJM [9]

En el ensayo que se publicó en el NEJM el 12 de diciembre de 2019, investigadores de 26 centros médicos de EE UU incluyeron a 532 sujetos entre las edades de 40 y 85 años, diagnosticados con EPOC de moderada a severa. Excluyeron a los pacientes que tenían un motivo cardiovascular que justificara

el uso de betabloqueantes (que no fuera hipertensión), como un ataque cardíaco previo e insuficiencia cardíaca con disminución del bombeo cardíaco. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir un betabloqueante cardioselectivo (metoprolol de liberación prolongada [Kapspargo Sprinkle, Toprol-XL]) o un placebo, una vez al día durante un periodo de hasta 50 semanas.

Los investigadores no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el resultado primario del ensayo: la mediana de tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC, de cualquier gravedad, durante el período de tratamiento. Sin embargo, los sujetos en el grupo tratado con metoprolol tenían más probabilidades de sufrir exacerbaciones de la EPOC graves o muy graves (exacerbaciones que ocasionaran la hospitalización) que los del grupo de placebo. Además, 11 sujetos en el grupo de metoprolol murieron durante el período de tratamiento, mientras que solo cinco sujetos en el grupo placebo murieron (siete de las muertes en el grupo de metoprolol fueron atribuidas a la EPOC, en comparación con solo una muerte en el grupo placebo).

Lo que puede hacer

Si tiene EPOC y ha sufrido previamente un ataque cardíaco o tiene insuficiencia cardíaca, debe tomar un betabloqueante cardioselectivo a menos que no lo pueda tolerar. Pero si tiene EPOC y no ha sufrido previamente un ataque cardíaco ni tiene insuficiencia cardíaca, no debe tomar metoprolol ni ningún otro betabloqueante. Discuta estas recomendaciones con su médico. Nunca deje de tomar un medicamento recetado sin antes hablar con su médico.

Etiquetas: EPOC, enfermedad cardiaca, beta-bloqueantes

Parche de norelgestromina-etinilestradiol (Xulane): una opción insegura para controlar la natalidad

(*Norelgestromin-Ethinyl Estradiol Patch (XULANE): An Unsafe Choice for Birth Control us*)

Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2020

Traducido por Salud y Fármacos

Se han hecho advertencias importantes sobre el Norelgestromin-Ethinyl Estradiol* [1]

La FDA ha requerido una advertencia de caja negra.

Consumir el medicamento y fumar cigarrillos acarrea riesgos cardiovasculares graves: el uso de anticonceptivos hormonales acarrea un riesgo de eventos cardiovasculares adversos graves (por ejemplo, ataque cardíaco y accidente cerebrovascular) que se exacerba con el uso de cigarrillos. Este riesgo aumenta con la edad, especialmente entre las mujeres mayores de 35 años, y con la cantidad de cigarrillos que se fuman. Por lo tanto, las mujeres mayores de 35 años que fuman no deben utilizar anticonceptivos hormonales, incluyendo el norelgestromin-ethinyl estradiol.

Riesgo de tromboembolismo venoso: El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) - coágulos de sangre en las venas profundas de la pierna, la ingle o el brazo que se pueden desplazar y circular en la sangre hasta alojarse en los pulmones (produciendo lo que se conoce como embolia pulmonar) fue del 20% al 100% más alto entre las mujeres de 15 a 44 años que usaron el parche norelgestromin-ethinyl estradiol, que entre las mujeres que usaron otros anticonceptivos orales diferentes.

Referencias

1. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. β blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318 (June 26):1730-1737.
2. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA*. 2000;283(10):1295-1302.
3. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(8):489-497.
4. Chen J, Radford MJ, Wang Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1950-1956.
5. Quint JK, Herrett E, Bhaskaran K, et al. Effects of β blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *BMJ*. 2013 Nov 22;347:f6650.
6. Du Q, Sun Y, Ding N, et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014; 9(11): e113048.
7. Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, et al. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax*. 2016;71(1):8-14.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Accessed March 5, 2020.
9. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2304-2314.

Mayor exposición al estrógeno: en promedio, la exposición al estrógeno es aproximadamente un 60% mayor entre las mujeres que usan norelgestromina-etinilestradiol que entre las mujeres que usan anticonceptivos orales combinados con 35 microgramos de etinilestradiol. Este incremento en la exposición al estrógeno puede aumentar el riesgo de eventos adversos, incluyendo TEV.

El parche de norelgestromina-etinilestradiol fue aprobado por primera vez por la FDA en noviembre de 2001, bajo la marca ORTHO EVRA, para la prevención del embarazo, y es el único producto anticonceptivo disponible como parche para la piel [2].

El parche, como muchas píldoras anticonceptivas orales combinadas, contiene dos hormonas: una progestina y un estrógeno. En este caso, la progestina era una progestina sintética de tercera generación, que entonces era nueva, la norelgestromina, mientras que el estrógeno era etinilestradiol, un estrógeno más antiguo que anteriormente se había incluido en varios anticonceptivos orales.

Desde 2005, Public Citizen's Health Research Group ha designado el parche norelgestromin-ethinyl estradiol como.

Advertencias de seguridad importantes adicionales

- Aumenta el riesgo de eventos adversos cardiovasculares graves, como ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y coágulos sanguíneos venosos.
- Aumenta el riesgo de cáncer de seno y otros cánceres sensibles al estrógeno.
- Aumenta el riesgo de daño hepático, particularmente en mujeres con enfermedad hepática, como hepatitis viral y cirrosis hepática.
- Aumenta el riesgo de tumores hepáticos benignos y cáncer de hígado.
- Puede aumentar la presión arterial, particularmente en las mujeres mayores y con su uso a largo plazo

* Estas advertencias provienen del etiquetado del producto aprobado por la FDA.

Medicamento que NO se Debe Usar porque se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV): coágulos de sangre peligrosos en las venas profundas de la pierna, la ingle o el brazo que pueden desprenderse y circular en la sangre, alojándose en los pulmones (lo que se conoce como embolia pulmonar), y con un mayor número de muertes que los anticonceptivos orales más antiguos [3]. Además, no hay evidencia de que sea más efectivo que los anticonceptivos orales más antiguos

En 2008, debido que tiene un perfil riesgo-beneficio desfavorable, Public Citizen solicitó a la FDA que retirara Ortho Evra del mercado [4]. A pesar de que había evidencia previa y posterior a su aprobación de que una mayor exposición al estrógeno provocaba un mayor riesgo de coágulos sanguíneos peligrosos en comparación con los anticonceptivos orales más antiguos [5], en 2012 la FDA rechazó la petición [6]. A finales de 2014, Janssen Pharmaceuticals, el fabricante de Ortho Evra, suspendió voluntariamente la comercialización del producto [7]. Sin embargo, a principios de 2014, la FDA aprobó una versión genérica del parche norelgestromin-ethinyl estradiol, que Mylan Pharmaceuticals vende bajo la marca Xulane [8].

Sin beneficios anticonceptivos adicionales, mayores tasas de interrupción

Durante los ensayos clínicos previos a su aprobación, la tasa de embarazo entre las mujeres que tomaron Ortho Evra fue de aproximadamente 1% por año, similar a la tasa de embarazos entre las mujeres que usan anticonceptivos orales combinados más viejos y seguros.

Sin embargo, los datos de los ensayos clínicos también mostraron que las mujeres que usaban Ortho Evra tenían más probabilidades de abandonar los ensayos y discontinuar el medicamento, en gran parte debido a que experimentaron efectos adversos, como molestias en los senos, calambres más severos durante la menstruación, náuseas y vómitos que aquellas que usaron anticonceptivos orales combinados [10].

Además, en 2011, durante una reunión del comité asesor de la FDA para reevaluar el perfil de riesgo-beneficio de Ortho Evra, la FDA concluyó que para ciertos grupos de mujeres de alto riesgo, la tasa de embarazos fue mayor entre las mujeres que usaban Ortho Evra que entre las que usaban anticonceptivos orales [11].

Niveles excesivos de estrógeno

El parche norelgestromin-ethinyl estradiol se asocia con una serie de efectos adversos graves, potencialmente fatales, que desde la aprobación de Ortho Evra en 2001 han requerido cambios en su etiqueta/ficha técnica.

Es importante destacar que, según los datos de un ensayo clínico previo a su aprobación, Ortho Evra expuso a las mujeres a doble cantidad de estrógeno, en promedio, en comparación con las mujeres que usaron anticonceptivos orales más viejos [12]. Sin embargo, estos datos no se mencionaron en el etiquetado inicial del producto de Ortho Evra, y solo se dieron a conocer al público en 2005, como resultado de un litigio contra Johnson y Johnson [13].

La FDA, solo en 2005, después de que un ensayo clínico poscomercialización demostrara que con el uso de Ortho Evra la exposición a estrógenos era un 60% superior a cuando se utiliza un anticonceptivo oral que contiene una dosis diaria estándar de 35 microgramos (mcg) de estrógeno [14], exigió al fabricante que divulgara esta importante información de seguridad en el etiquetado del producto del medicamento [15, 16].

En particular, en 1991, la FDA había solicitado la retirada del mercado de todos los anticonceptivos orales que contenían dosis diarias de estrógenos superiores a 50 mcg, por el aumento del riesgo de coágulos sanguíneos peligrosos sin mejorar la efectividad anticonceptiva [17]. Ortho Evra suministró el equivalente, en promedio, de una dosis diaria de 56 mcg de estrógeno y, por lo tanto, en 2001, la FDA no debería haberlo aprobado [18].

Aumento del riesgo cardiovascular, incluyendo coágulos sanguíneos fatales

Antes de aprobar Ortho Evra, la FDA reconoció el posible aumento del riesgo de coágulos sanguíneos peligrosos en las mujeres que usaron el medicamento durante los ensayos clínicos previos a su aprobación, pero la agencia no se aseguró de que el etiquetado inicial del producto informara este riesgo.

En 2006, la FDA aprobó tardíamente las revisiones al etiquetado de los productos de Ortho Evra, que incluyeron los hallazgos de un estudio observacional poscomercialización que revela un aumento de más del doble en el riesgo de coágulos sanguíneos peligrosos entre las mujeres que usan el parche, en comparación con aquellas que usan anticonceptivos orales estándar [19, 20]. Finalmente, en 2011, la FDA requirió apropiadamente que el etiquetado del producto de Ortho Evra incluyera una advertencia

de recuadro negro por el aumento de la exposición al estrógeno y el mayor riesgo de TEV [21, 22]

Lo que puede hacer

Si está usando el parche norelgestromin-ethinyl estradiol, hable con su médico para cambiar a otra opción de control de la natalidad. No deje de usar el parche de repente.

Las alternativas más seguras son las píldoras anticonceptivas combinadas que contienen dosis bajas de estrógeno (dosis diarias de 30 mcg o más bajas) y levonorgestrel, norgestrel o noretindrona (existen múltiples marcas genéricas disponibles para cada uno de estos productos combinados).

Etiquetas: anticonceptivos, parches, eventos adversos

Referencias

1. Mylan Pharmaceuticals. Label: norelgestromin and ethinyl estradiol transdermal system (XULANE). April 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=f7848550-086a-43d8-8ae5-047f4b9e4382>. Accessed January 29, 2020.
2. Food and Drug Administration. Approval Letter: Ortho-Evra (NDA #021-180). November 21, 2001. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/021-180_Ortho%20EVRA_Approv.pdf. Accessed January 29, 2020.
3. Birth control patch ORTHO EVRA linked to dangerous blood clots. *Worst Pills, Best Pills News*. September 2005. https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=413. Accessed January 29, 2020.
4. Public Citizen. Petition to ban ethinyl estradiol/norelgestromin (Ortho-Evra). May 8, 2008. <https://www.citizen.org/article/petition-to-ban-ethinyl-estradiol-norelgestromin-ortho-evra/>. Accessed January 30, 2020.
5. *Ibid.*
6. Food and Drug Administration. Letter to Public Citizen denying petition to ban Ortho Evra. August 22, 2012. <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2008-P-0296-0023>. Accessed January 29, 2020.
7. United States Securities and Exchange Commission. Form 10-K, Agile Therapeutics for year ending December 31, 2018. <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1261249/000104746919001136/a2237968z10-k.htm>. Accessed January 29, 2020.
8. Food and Drug Administration. Approval letter: Xulane (ANDA #200910). April 16, 2014. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/0910Orig1s000.pdf. Accessed January 29, 2020.
9. Ortho Evra – a contraceptive patch. *Med Lett Drugs Ther.* 2002;44(1122):8-9.
10. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, et al. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD003552.
11. Food and Drug Administration. Background document for joint meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. December 9, 2011. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170405210925/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM282634.pdf>. Accessed January 29, 2020.
12. Johnson and Johnson Pharmaceutical Research Institute. “Clinical Study Report and Protocol NRGEEP-PHI-017; Phase 1.” June 11, 1999. In Ortho-Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No. 1:06-cv-40000, Ex. 629.
13. *Ibid.*
14. van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception.* 2005;72(3):168-174.
15. Food and Drug Administration. Approval letter: Ortho-Evra (NDA #021-180/S-019). November 10, 2005. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2005/021180s019ltr.pdf. Accessed January 30, 2020.
16. Ortho-McNeil Pharmaceutical. Label: norelgestromin/ethinyl estradiol transdermal system (ORTHO EVRA). November 2005. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021180s019lbl.pdf. Accessed January 30, 2020.
17. Institute of Medicine. *Oral Contraceptives and Breast Cancer*. 1991. Washington, DC: The National Academies Press. <https://www.nap.edu/catalog/1814/oral-contraceptives-and-breast-cancer>. Accessed February 3, 2020. Pages 58 and 143.
18. Public Citizen. Petition to ban ethinyl estradiol/norelgestromin (Ortho-Evra). May 8, 2008. <https://www.citizen.org/article/petition-to-ban-ethinyl-estradiol-norelgestromin-ortho-evra/>. Accessed January 30, 2020.
19. Food and Drug Administration. Supplement approval letter: Ortho-Evra (NDA 21-180/S-022). September 20, 2006. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2006/021180s022ltr.pdf. Accessed January 30, 2020.
20. Ortho-McNeil Pharmaceuticals. Label: norelgestromin/ethinyl estradiol transdermal system (ORTHO EVRA). September 2006. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021180s022lbl.pdf. Accessed January 30, 2020.
21. Food and Drug Administration. Supplement Approval letter: Ortho-Evra (NDA 021180/S-039). March 23, 2011. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2011/021180s039ltr.pdf. Accessed January 30, 2020.
22. Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals. Label: norelgestromin/ethinyl estradiol transdermal system (ORTHO EVRA). March 2011. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021180s039lbl.pdf. Accessed January 30, 2020.

Los prescriptores ¿pueden evitar contribuir al trastorno por uso de opioides?

(Can prescribers avoid contributing to opioid use disorder?)

Therapeutics Letter 125, enero-febrero 2020

<https://www.ti.ubc.ca/2020/06/04/125-can-prescribers-avoid-contributing-to-opioid-use-disorder/>

Traducido por Juan Erviti

Ejemplo: un individuo de 21 años fue sometido a cirugía con la expectativa de mejorar su enfermedad. En el momento de darle el alta se le prescribió un opiode a dosis estándar durante cinco días. A la semana de seguimiento, acudió a su médico de familia para que le quitara los puntos y el paciente refiere que el dolor

continúa. La renovación de la prescripción del opiode, ¿sería adecuada? ¿potencialmente peligrosa? ¿ambas cosas?

La promoción agresiva del uso de opioides para el dolor crónico no oncológico (DCNO) comenzó en los años 90, mientras se promovía el dolor como “quinto signo vital” y se popularizaban

las escalas numéricas para que los pacientes autovaloraran su nivel de dolor [1]. El entusiasmo por este enfoque ha ido disminuyendo a medida que la experiencia clínica y los estudios epidemiológicos fueron revelando que algunos pacientes traficaban con los opioides prescritos o desarrollaban una enfermedad por uso de opioides (EUO). Esto se define como una pérdida de control o como un uso compulsivo que se mantiene a pesar de sus consecuencias dañinas.

El número de muertes no intencionadas por opioides se correlaciona con las dispensaciones locales. Ello tiene que ver, en parte, con la desviación del uso del fármaco, del paciente a otra persona, pero también con los efectos tardíos de la prescripción de opioides para el dolor. Por ejemplo, en 2013, antes de que el uso ilegal del fentanilo destacara entre todas las sobredosis por opioides, 61 de los 119 habitantes de British Columbia que murieron por sobredosis, no habían utilizado opioides durante los 12 meses previos [2]. Habían adquirido las dosis letales del fármaco por otras vías.

En este momento, el uso ilegal de fentanilo es la causa principal de sobredosis de opioides en British Columbia. Menos del 10% de las 9.964 personas que experimentaron una sobredosis de opioides entre 2015-2016 tenían una prescripción activa del fármaco. Sin embargo, cuando se les comparaba con controles apareados, tenían más posibilidades de haber recibido una prescripción de opioides en los cinco años anteriores, y tenían mucha más probabilidad de haber recibido una prescripción de psicótrópos sedantes [3].

Actualmente, las agencias reguladoras exigen a los prescriptores que documenten los posibles factores de riesgo de los pacientes antes de prescribir opioides [4-6]. Aunque la EUO se asocia con un incremento sustancial de la morbilidad y mortalidad, la mayor parte de los pacientes en riesgo no desarrollarán estos eventos. La EUO raramente supone un problema en el caso de dolor agudo, que suele remitir con la curación de la lesión. Sin embargo, si para el dolor crónico no oncológico (DCNO) la terapia con opioides es segura para algunos pacientes, ¿cómo podemos identificarlos? Antes de abordar este reto, este número revisa la evidencia sobre los efectos clínicos a largo plazo de la terapia con opioides en el DCNO.

¿La evidencia apoya el uso de opioides a largo plazo?

La revisión sistemática más reciente sobre DCNO identificó 96 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) con una mediana de seguimiento de 60 días [7]. Ningún ensayo tuvo una duración superior a 6 meses. Los opioides (buprenorfina, codeína, hidrocodona, hidromorfona, fentanilo, morfina, oxicodona, tapentadol, tramadol), produjeron una ligera mejoría en el dolor, en la función física (movilidad) y en la calidad del sueño. Para alcanzar una diferencia clínica mínimamente relevante, los autores estimaron que el número necesario de personas a tratar para el dolor debería ser igual o inferior a 8; 12 para la función física (movilidad); 17 para la calidad del sueño y 38 para los aspectos sociales.

Al cabo del tiempo, el desarrollo de tolerancia farmacológica a los opioides implica que, incluso estos sorprendentemente modestos beneficios, pueden desvanecerse. Sin embargo, según la evidencia de calidad de los ECAs, el uso de opioides a dosis altas no es justificable [8].

Solo hay un ECA de 12 meses de duración que evaluó la hipótesis de que el uso de opioides comparado con el uso de fármacos no opioides podría mejorar el dolor crónico y la función, a expensas de una mayor incidencia de efectos adversos y un empeoramiento físico y cognitivo [9]. Se incluyeron pacientes de atención primaria que, a pesar del uso de analgésicos, tenían dolor crónico de espalda “moderado o grave” o dolor por artrosis de cadera o rodilla. Se excluyeron a los pacientes que ya estaban en tratamiento a largo plazo con opioides o que tenían enfermedad por uso de opioides. A los pacientes que recibieron opioides se les tituló el fármaco hasta una dosis equivalente de morfina de 100 mg/d (como morfina, oxicodona o hidrocodona). Menos del 15% de los pacientes alcanzaron una dosis equivalente a 50 mg/d, con una media en los últimos 12 meses de 21 mg/d. Los opioides no mejoraron el dolor relacionado con la movilidad. Al cabo de 12 meses, el grupo que no recibió opioides puntuó la severidad del dolor por debajo del grupo que recibió opioides: diferencia= 0,5 en una escala de 10 puntos (IC95%, 0,0-1,0). Este resultado es inferior a la diferencia clínica mínimamente relevante pre-definida de 1 punto entre los grupos en comparación. Respecto a la respuesta al dolor o a la función (movilidad), definida como una mejora del 30% respecto al valor inicial, el uso de opioides fue “no superior”.

Tal como ocurre con otro tipo de estrategias farmacológicas para el tratamiento de síntomas, con los opioides no disponemos de datos de ECAs de más de un año de duración que evalúen los beneficios y riesgos de esta terapia [7,10]. Por tanto, seguimos sin disponer de evidencia científica que evalúe si el uso a largo plazo de opioides es una forma eficaz de manejar el dolor crónico no oncológico.

¿Qué datos tenemos sobre los daños, más allá de la EUO?

Los daños reversibles son de sobra conocidos: hipoventilación, sedación, estreñimiento, náuseas/vómitos y boca seca. Pero el uso a largo plazo de opioides parece que también incrementa la mortalidad. En un estudio de cohortes retrospectivo en pacientes de Medicaid de Tennessee que recibieron una dosis mediana equivalente a 50 mg/d de morfina, se observó un incremento absoluto del riesgo del 0,7% anual (IC95% 0,28-1,21), NNH=143 pacientes/año, comparado con el uso de antiepilépticos a dosis bajas-moderadas o antidepresivos tricíclicos. Más de las dos terceras partes del exceso de mortalidad en el ámbito extrahospitalario atribuido a los opioides no se debió a una sobredosis accidental, sino que fue principalmente de origen cardiovascular [11]. No hay evidencia de que el tratamiento a largo plazo con codeína o tramadol sea más seguro que con los opioides más potentes [12,13].

¿Podemos identificar de forma fiable a los pacientes de bajo riesgo de EUO antes de iniciar la prescripción?

A pesar de que las autoridades regulatorias y las guías de práctica clínica aconsejan realizar un cribado, las estrategias para identificar a los individuos de bajo o alto riesgo de EUO no se han revisado de forma crítica. En atención primaria, habitualmente se utiliza la herramienta “*Opioid Risk Tool*” [14].

Una revisión sistemática realizada en 2019 sobre las estrategias para identificar a los individuos en riesgo de EUO, sugiere que deberíamos tener precaución a la hora de trasladar la estimación

del riesgo a las decisiones clínicas [15]. Para las personas con dolor que no están recibiendo opioides, todas las herramientas de cribado (incluida la “*Opioid Risk Tool*”) se fundamentan en estudios de baja calidad o han demostrado tener extremadamente mal valor diagnóstico. Entre los factores que aumentan el riesgo de presentar EUO podemos mencionar la historia previa de EUO, alteración de la personalidad, dolor o trastornos somatoformes, psicosis, ansiedad, trastornos emocionales y el uso concomitante de psicótropos. Sin embargo, mientras que la ausencia de un trastorno emocional parece reducir el riesgo de alguna manera, los prescriptores todavía no tienen un modo fiable de identificar a los pacientes a los que se les pueden prescribir opioides de forma segura.

Conclusiones

La prescripción de opioides de forma no segura (incluyendo la codeína y el tramadol) puede aumentar la prevalencia de EUO en personas con dolor. La anticipación y prevención de la EUO podría reducir la morbilidad y mortalidad prematura. Para evitar la EUO, los prescriptores deberían adoptar las precauciones universales para los pacientes sin experiencia previa con opioides y hacerles saber las recientes e importantes evidencias:

- La mayor parte de las personas con dolor crónico no oncológico tienen muy pocas probabilidades de beneficiarse del uso de opioides a largo plazo.
- No hay ninguna herramienta válida ni validada para identificar a los pacientes en riesgo de EUO al inicio de la terapia con opioides.
- Reserve el uso de opioides para el dolor no oncológico agudo y severo, a dosis bajas y durante ciclos breves.

Ejemplo: no se aconseja renovar la prescripción de un opioide para el paciente de 21 años que se recupera de la cirugía.

Etiquetas: opioides, opiáceos, prescriptores

Bibliografía:

1. Levy N, Sturgess J, Mills P. “Pain as the fifth vital sign” and dependence on the “numerical pain scale” is being abandoned in the US: Why? *British Journal of Anaesthesia* 2018; 120(3):435-38. DOI: [10.1016/j.bja.2017.11.098](https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.098)
2. Gladstone EJ, Smolina K, Weymann D, et al. *Geographic variations in prescription opioid dispensations and deaths among women and men in British Columbia, Canada*. *Med Care* 2015; 53(11):954-9. DOI: [10.1097/MLR.0000000000000431](https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000431)
3. Smolina K, Crabtree A, Chong M, et al. *Patterns and history of prescription drug use among opioid-related drug overdose cases in British Columbia, Canada, 2015–2016*. *Drug and Alcohol Dependence* 2019; 194:151-8. DOI: [10.1016/j.drugalcdep.2018.09.019](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.09.019)
4. College of Physicians and Surgeons of British Columbia. *Safe prescribing of opioids and sedatives*. Effective 1 Jun 2016, Revised 16 Jan 2019. <https://www.cpsbc.ca/files/pdf/PSG-Safe-Prescribing.pdf>
5. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, et al. *Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain*. *CMAJ* 2017; 189(18):E659-66. DOI: [10.1503/cmaj.170363](https://doi.org/10.1503/cmaj.170363)
6. Korownyk C, Perry D, Ton J, et al. *Managing opioid use disorder in primary care: PEER simplified guideline*. *Can Fam Physician* 2019; 65(5):321-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6516701>
7. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. *Opioids for chronic noncancer pain: A systematic review and meta-analysis*. *JAMA* 2018; 320(23):2448-3460. DOI: [10.1001/jama.2018.18472](https://doi.org/10.1001/jama.2018.18472)
8. Els C, Jackson TD, Hagtvæd R, et al. *High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No.: CD012299. DOI: [10.1002/14651858.CD012299.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012299.pub2)
9. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. *Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: The SPACE randomized clinical trial*. *JAMA* 2018; 319(9):872-82. DOI: [10.1001/jama.2018.0899](https://doi.org/10.1001/jama.2018.0899)
10. Chou R, Turner JA, Devine EB, et al. *The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop*. *Ann Intern Med* 2015; 162(4):276-86. DOI: [10.7326/M14-2559](https://doi.org/10.7326/M14-2559)
11. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. *Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain*. *JAMA* 2016; 315(22):2415-23. DOI: [10.1001/jama.2016.7789](https://doi.org/10.1001/jama.2016.7789)
12. Chung CP, Callahan ST, Cooper WO, et al. *Individual short-acting opioids and the risk of opioid related adverse events in adolescents*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019; 28(11):1448-56. DOI: [10.1002/pds.4872](https://doi.org/10.1002/pds.4872)
13. Birke H, Ekholm O, Sjøgren P, et al. *Tramadol use in Norway: A register-based population study*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019; 28(1):54-61. DOI: [10.1002/pds.4626](https://doi.org/10.1002/pds.4626)
14. Webster LR, Webster RM. *Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: Preliminary validation of the Opioid Risk Tool*. *Pain Medicine* 2005; 6(6):432-42. DOI: [10.1111/j.1526-4637.2005.00072.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.00072.x)
15. Klimas J, Gorfinkel L, Fairbairn N, et al. *Strategies to identify patient risks of prescription opioid addiction when initiating opioids for pain – A systematic review*. *JAMA Netw Open* 2019; 2(5):e193365. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2019.3365](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3365)

Uso de antibióticos y resultados en niños que acuden a urgencias con sospecha de neumonía (Antibiotic use and outcomes in children in the emergency department with suspected pneumonia)

Lipshaw MJ, Eckerle M, Todd A, Florin T A et al

Pediatrics 2020, 145 (4) e20193138; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3138>

<https://pediatrics.aappublications.org/content/145/4/e20193138>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Antecedentes y objetivos: A menudo, cuando se sospecha que los niños tienen una neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se prescriben antibióticos, aunque se desconozca el patógeno causante. Nuestro objetivo en este estudio fue investigar la asociación entre la prescripción de antibióticos y el fracaso del tratamiento en niños con sospecha de NAC que son dados de alta del servicio de urgencias (SU) del hospital.

Métodos: Realizamos un estudio de cohorte, prospectivo, de niños (de 3 meses a 18 años) que fueron dados de alta del SU con sospecha de NAC. La exposición primaria fue la recepción o prescripción de antibióticos. El resultado primario fue el fracaso del tratamiento (es decir, hospitalización después de ser dado de alta en el SU, visitas de regreso con iniciación o cambio de antibiótico, o cambio de antibiótico en los 7 a 15 días desde la

visita al SU). Los resultados secundarios incluyeron medidas de calidad de vida informadas por los padres. Se utilizaron los puntajes de propensión para limitar el sesgo potencial atribuible a la selección del tratamiento entre los niños que recibieron y no recibieron una receta de antibióticos.

Resultados. De 337 niños elegibles, 294 se emparejaron según el puntaje de propensión. No hubo diferencia estadística en el fracaso del tratamiento entre los niños que recibieron antibióticos y los que no lo hicieron (tasa de probabilidades 1.0; intervalo de confianza del 95% 0,45–2,2). No hubo diferencias en la proporción de niños que requirieron nuevas visitas y hospitalización (3,4% con antibióticos versus 3,4% sin antibióticos), iniciación y / o cambio de antibióticos (4,8% vs 6,1%), ni en las medidas de calidad de vida informadas por los padres.

Conclusiones: Entre los niños con sospecha de NAC, los resultados no fueron estadísticamente diferentes entre los que recibieron y no recibieron una receta de antibióticos.

Lo que se sabe sobre este tema: A menudo, para tratar la neumonía pediátrica en niños ambulatorios se prescriben antibióticos, a pesar de que muchas son de etiología viral. Los estudios en el mundo en desarrollo han demostrado bajas tasas de fracaso del tratamiento en niños con neumonía adquirida en la comunidad tratados con placebo.

Lo que agrega este estudio: En este análisis con apareamiento por puntaje de propensión en una cohorte ambulatoria prospectiva de niños que acudieron al servicio de urgencias para ser evaluados por neumonía y fueron dados de alta, el tratamiento con antibióticos no se asoció con tasas más bajas de fracaso del tratamiento o mejores resultados en la calidad de vida después del alta.

Etiquetas: antibióticos, pediatría, neumonía

Análisis de la concordancia médico-paciente en la comprensión de los planes de tratamiento con quimioterapia entre los pacientes con cáncer

(Analysis of patient-physician concordance in the understanding of chemotherapy treatment plans among patients with cancer)

Almalki H, Absi A, Alghamdi A et al

JAMA Netw Open. 2020;3(3):e200341. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0341

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2761875>

Traducido por Salud y Fármacos

Puntos clave

Pregunta. Los pacientes con cáncer ¿entienden los planes de tratamiento que aceptan cuando dan su consentimiento?

Hallazgos. En este estudio transversal de 151 pacientes adultos con cáncer y 20 médicos tratantes, solo el 13,7% de los pacientes concordaba plenamente con su médico en los diferentes aspectos de los planes de tratamiento de quimioterapia. Los que tenían títulos universitarios o estudios avanzados y los antecedentes familiares de cáncer se asociaron con una mejor comprensión de los planes de tratamiento.

Significado. Estos hallazgos sugieren que se debe invertir más esfuerzo y tiempo en mejorar la comprensión de los planes de tratamiento con quimioterapia entre los pacientes con niveles educativos más bajos y / o sin antecedentes familiares de cáncer.

Resumen

Importancia. Los planes de tratamiento para los pacientes con cáncer abarcan múltiples modalidades que los oncólogos deben explicar a sus pacientes. Una de esas modalidades es la quimioterapia, y para que el paciente tenga una comprensión óptima, se considera fundamental compartir la información sobre los objetivos, la duración y las complicaciones esperadas de la terapia. Por lo tanto, la comunicación efectiva entre los pacientes y sus médicos tratantes es importante para garantizar la adherencia del paciente al tratamiento y lograr mejores resultados.

Objetivo. Investigar la concordancia en la comprensión de los planes de tratamiento con quimioterapia entre los pacientes y sus

oncólogos tratantes, e identificar los factores que podrían estar asociados a la concordancia.

Diseño, entorno y participantes. Se realizó un estudio transversal entre pacientes adultos (mayores de 18 años) con cáncer, que aceptaron recibir quimioterapia entre el 4 de octubre de 2017 y el 8 de noviembre de 2018. El estudio también incluyó a los oncólogos que trataban a los pacientes que recibieron quimioterapia. Se administró un cuestionario estructurado a los pacientes, tanto hospitalizados como ambulatorios, del Centro de Oncología Princess Noorah en Jeddah, Arabia Saudita. Los datos demográficos de los pacientes y los médicos se obtuvieron del Sistema de Información Oncológica ARIA, una base de datos de prescripción de quimioterapia que se utilizaba en ese centro. Se excluyó a los pacientes con antecedentes personales de cáncer o que no estaban dispuestos a participar en el proceso de toma de decisiones. Los datos se analizaron entre el 15 de noviembre y el 20 de diciembre de 2018.

Exposición. La comprensión y la concordancia entre los pacientes y sus médicos tratantes sobre diversos aspectos del plan de tratamiento previsto.

Principales medidas y resultados. Los principales resultados que se midieron fueron el nivel de concordancia médico-paciente en la comprensión de los planes de tratamiento, y las características de los pacientes y sus médicos que se asociaron al nivel de concordancia.

Resultados. Se entrevistó a un total de 151 pacientes adultos (77 hombres [51,0%] y 74 mujeres [49,0%]). De ellos, 144 pacientes (75,5%) eran menores de 60 años y 52 pacientes (34,4%) tenían

un título universitario o avanzado. Se entrevistó a un total de 20 oncólogos tratantes, de los cuales 14 (70,0%) eran hombres y 6 (30,0%) mujeres. El árabe era el idioma principal de 19 oncólogos (95,0%), y 19 oncólogos (95,0%) tenían experiencia en la práctica médica fuera de Arabia Saudita. Solo 20 pacientes (13,7%) tuvieron total concordancia con sus médicos con respecto a los diferentes aspectos de sus planes de tratamiento. Los 131 pacientes restantes (86,2%) discordaban en 1 o más aspectos de sus planes de tratamiento. El aspecto más común de la discordancia fue la duración planificada del régimen de quimioterapia, con 104 pacientes (68,4%) en discordancia completa. La concordancia completa médico-paciente fue más probable entre pacientes con títulos universitarios o avanzados ($\chi^2_1 = 17,73$; $P < .001$) y pacientes con antecedentes familiares de cáncer ($\chi^2_1 = 15,88$; $P < .001$). Además, los médicos más mayores (> 40 años) en comparación con los médicos más jóvenes (de 30 a 40 años) tenían más probabilidades de lograr tasas más altas de concordancia completa médico-paciente, mientras que los pacientes de más edad (> 60 años) solían tener una concordancia parcial comparado con los pacientes menores de 60 años ($\chi^2_1 = 5,84$; $P = .008$), con un análisis del residual ajustado (AR) de 2,7.

Conclusiones y relevancia. La mayoría de los pacientes mostraron una comprensión subóptima de diversos aspectos de sus planes de tratamiento con quimioterapia. Se debe dedicar más esfuerzo y tiempo a mejorar la comprensión de los planes de quimioterapia entre los pacientes con niveles educativos más bajos. Además, se deben desarrollar encuestas autoinformadas que evalúen la comprensión que tienen los pacientes de sus planes de tratamiento con quimioterapia, y estas se deberán agregar al proceso de consentimiento informado para evaluar objetivamente cuánto comprende cada paciente y desarrollar un programa de educación gradual para pacientes, dirigido especialmente a los pacientes con los niveles más bajos. de comprensión

Divulgación de conflictos de interés: No se informa ninguno.

Etiquetas: ensayos clínicos, comunicación medico paciente, consentimiento informado

Eficacia y tolerabilidad de los tratamientos basados en artemisinina y quinina contra la malaria falciparum no complicada en el embarazo: una revisión sistemática y un metaanálisis de datos de pacientes individuales

(Efficacy and tolerability of artemisinin-based and quinine-based treatments for uncomplicated falciparum malaria in pregnancy: a systematic review and individual patient data meta-analysis)

Saito M, Mansoor R, Kennon K et al.

The Lancet, 29 de abril de 2020

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30064-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30064-5)

Traducido por Salud y Fármacos

Antecedentes. Los episodios de malaria durante el embarazo afectan tanto a la madre como al feto. Sin embargo, la evidencia que respalda las pautas de tratamiento para la malaria falciparum no complicada (incluida la asintomática) en las mujeres embarazadas es escasa, y se ha evaluado de diversas maneras. Hicimos una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis con datos de pacientes individuales (DPI) para comparar la eficacia y la tolerabilidad de diferentes tratamientos basados en artemisinina o quinina para combatir la malaria en las mujeres embarazadas.

Métodos. Hicimos una revisión sistemática de los estudios intervencionales y observacionales de cohorte que evaluaron la eficacia de los tratamientos basados en artemisinina o quinina en el embarazo. Se realizaron búsquedas en siete bases de datos (MEDLINE, Embase, Global Health, Cochrane Library, Scopus, Web of Science y Literatura Latino Americana en Ciencias da Saude) y dos registros de ensayos clínicos (International Clinical Trials Registry Platform y ClinicalTrials.gov). La búsqueda final se realizó el 26 de abril de 2019. Se incluyeron los estudios que evaluaron la eficacia del tratamiento en el embarazo corregida por PCR, con un seguimiento de 28 días o más. Se invitó a los autores de los estudios identificados a compartir los datos de los pacientes individuales. Los resultados evaluados incluyeron: eficacia corregida por PCR, eficacia no corregida por PCR, eliminación de parásitos, desaparición de la fiebre, desarrollo de gametocitos y eventos adversos agudos. Se realizó un metaanálisis de una etapa con los datos individuales de los pacientes (DIP) utilizando la Cox, y se hizo una regresión

logística con efectos aleatorios para estimar los factores de riesgo asociados con el fracaso del tratamiento corregido por PCR, utilizando arteméter-lumefantrina como referencia. Este estudio está registrado como PROSPERO, CRD42018104013.

Resultados. De los 30 estudios evaluados, se incluyeron 19, que representan el 92% de los pacientes que aparecen la literatura (4.968 de 5.360 episodios). El riesgo de fracaso del tratamiento corregido por PCR fue mayor para la monoterapia con quinina ($n = 244$, razón de riesgo ajustada [aHR] 6,11, IC 95% 2,57–14,54, $p < 0,0001$) y menor para artesunato-amodiaquina ($n = 840$, 0,27, 95% 0,14–0,52, $p < 0,0001$), artesunato-mefloquina ($n = 1.028$, 0,56, 95% 0,34–0,94, $p = 0,03$), y dihidroartemisinina-piperquina ($n = 872$, 0,35, IC 95% 0,18–0,68, $p = 0,002$) que para la arteméter-lumefantrina ($n = 1278$), después de ajustar según la línea de base de parasitemia asexual y paridad. El riesgo de transporte de gametocitos el día 7 fue mayor después del tratamiento con quinina que con el tratamiento con artemisinina (razón de probabilidad ajustada [OR] 7,38, IC 95% 2,29–23,82).

Interpretación. La eficacia y la tolerabilidad de las terapias combinadas basadas en artemisinina (ACT) en mujeres embarazadas son mejores que las de la quinina. La menor eficacia de arteméter-lumefantrina en comparación con otros ACT podría requerir la optimización de la dosis.

Etiquetas: malaria, tratamiento

Deprescripción en demencia

Echeverría Gorriti A, González Glaría B, Goñi Ruiz N, Gómez Martínez AR

Bit Navarra 2020; 28 (2)https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/3934CA45-8585-4C3B-BOEE-653D88B89880/461463/Bit_v28n3.pdf

Objetivo: Propocionar a los profesionales sanitarios una herramienta que sirva de guía para la deprescripción de fármacos para la demencia (anticolinesterásicos y memantina) en los pacientes susceptibles de ello.

Método: Se constituyó un grupo multidisciplinar que fue el encargado de realizar la búsqueda de la bibliografía disponible tanto en guías de práctica clínica como en Pubmed y biblioteca Cochrane. Se redactaron por consenso las directrices a seguir para la deprescripción de los fármacos anti-demencia y se realizó una adaptación para su publicación en este boletín.

Resultados: Se establecen las situaciones en las que podría valorarse una deprescripción del tratamiento con anticolinesterásicos o memantina. Para ello se plantea un algoritmo de deprescripción, así como un esquema de dosificación para la retirada de dichos tratamientos y las acciones a realizar en caso de reaparición de síntomas. Además, se

muestran los posibles efectos adversos e interacciones de los fármacos anti-demencia, y las precauciones a tener en determinados grupos de pacientes.

Conclusiones: La deprescripción ha de realizarse en pacientes con demencia avanzada (GDS ≥ 6), en quienes hayan sufrido efectos adversos o interacciones y en quienes no se observa eficacia. La falta de consenso de cuándo y cómo deprescribir ha hecho necesaria la creación de una guía de deprescripción de fármacos para la demencia. En los procesos de prescripción/deprescripción, han de tenerse en cuenta aspectos técnicos y éticos. La decisión debe ser tomada por el profesional sanitario junto con el paciente o cuidador debidamente informado.

El informe completo se puede leer en el enlace del encabezado

Etiquetas: demencia, deprescripción

Gripe y vacunación de sujetos sanos*Revue Prescrire* 2019; 39 (433):849

Traducido por Salud y Fármacos

Eficacia muy limitada

- Según dos revisiones sistemáticas, la vacunación de sujetos sanos contra la gripe reduce la incidencia de gripe confirmada en aproximadamente la mitad, e incluso más en niños. Sin embargo, no se ha demostrado que esto se traduzca en una reducción tangible de las complicaciones graves de la gripe, ni en una reducción del número de días de trabajo perdidos relacionados con la gripe.

La gripe estacional es una infección respiratoria aguda de origen viral de corte epidémico [1]. A veces se producen complicaciones graves, particularmente de tipo respiratorio, en bebés y mayores de 65 años [2]. El embarazo aumenta el riesgo de complicaciones respiratorias de la gripe, pero en mujeres embarazadas sanas las complicaciones de la gripe son muy raras [3, 4].

La composición de la vacuna contra la gripe se determina de antemano cada año. Dependiendo del año, la composición antigénica de la vacuna será más o menos similar a la del virus que circulará posteriormente y, por lo tanto, la eficacia de la vacuna contra la gripe variará de un año a otro [2].

A fecha de 2019, ¿cuál es el balance riesgo-beneficio de la vacunación de los niños y adultos sanos con una vacuna inyectable inactivada contra la gripe? Dos revisiones sistemáticas de un Grupo de Revisión Cochrane, actualizadas en 2018, identificaron ensayos aleatorizados que evaluaban la eficacia de la vacuna contra la gripe en comparación con un placebo o la ausencia de vacunación en sujetos sanos [3, 5].

Menos casos de gripe, pero sin eficacia demostrada contra las

complicaciones. 25 ensayos aleatorizados incluyeron un total de 71.221 adultos sanos menores de 65 años. En estos ensayos, la incidencia de gripe confirmada fue de aproximadamente un 1% en los grupos vacunados frente al 2,3% en los grupos placebo o no vacunados (una diferencia estadísticamente significativa) [5]. Los ensayos no mostraron ningún efecto de la vacuna sobre la hospitalización por trastornos respiratorios (3 ensayos, 11.924 adultos), ni sobre el número de días de trabajo perdidos relacionados con la gripe (4 ensayos, 3.726 adultos) [5].

Un ensayo controlado con placebo con 2.116 mujeres embarazadas mostró una reducción del 50% en la incidencia de la gripe confirmada hasta 6 meses después del parto en madres vacunadas durante el tercer trimestre del embarazo, así como en lactantes protegidos por los anticuerpos de sus madres [5 ,6]. No se notificó la incidencia de complicaciones relacionadas con la gripe.

En cuatro ensayos aleatorizados con un total de 1.628 niños, la incidencia de gripe confirmada fue del 7,6% en los grupos vacunados frente al 26% en los grupos placebo o no vacunados [3]. La vacunación no demostró su eficacia contra la gripe confirmada en niños menores de 2 años (1 ensayo, 786 niños), ni contra la otitis media aguda (2 ensayos, 884 niños) o el número de días de absentismo en la escuela (1 ensayo, 254 niños) [3].

Ninguno de los ensayos seleccionados en estas dos revisiones evaluó los efectos de la vacunación sobre la neumonía o la mortalidad.

Efectos adversos frecuentes, pero no graves, incluso en mujeres embarazadas y niños. La vacuna inactivada contra la

gripe estacional conlleva principalmente un riesgo de reacciones locales como induración, dolor y enrojecimiento, así como dolor muscular, fiebre, náuseas y vómitos [3, 5-7]. La tasa de reacciones alérgicas graves se estima en alrededor de 1 caso por cada millón de dosis vacunales [7]. No se ha observado ninguna señal notable de un aumento del riesgo de efectos adversos en mujeres embarazadas ni en el feto [4-6].

En la práctica. Dadas las variaciones probables de una epidemia estacional a otra, y posiblemente de una vacuna a otra, en general, la vacuna contra la gripe reduce a la mitad el número de casos confirmados de gripe en sujetos sanos. No se ha demostrado que esto se traduzca en una reducción de las complicaciones graves de la gripe en sujetos sanos. En el contexto de epidemias anuales regulares, el valor de la vacunación contra la gripe es demasiado limitado para justificar vacunar anualmente a de toda la población de niños y adultos sanos, incluyendo mujeres embarazadas.

Etiquetas: gripe, influenza, vacuna

Referencias seleccionadas procedentes de la búsqueda bibliográfica de *Prescrire*

1. Prescrire Editorial Staff “Contraindications to vaccination in children: mainly immunosuppression and a history of severe reactions” *Prescrire Int* 2003; 12 (65): 103-107.
2. Prescrire Editorial Staff “Antiviral drugs in influenza” *Prescrire Int* 2006; 15 (81): 21-30.
3. Jefferson T et al. “Vaccines for preventing influenza in healthy children” (Cochrane Review) (última actualización 2016). En: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2018: número 2: 240 páginas.
4. Prescrire Rédaction “Grippe chez les femmes enceintes ou les personnes très obèses. Un risque accru de complication, faible malgré tout” *Rev Prescrire* 2012; 32 (349): 838-842.
5. Demicheli V et al. “Vaccines for preventing influenza in healthy adults” (Cochrane Review) (última actualización 2016). En: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2018: número 2: 310 páginas.
6. Prescrire Editorial Staff “Influenza vaccination during pregnancy” *Prescrire Int* 2016; 25 (168): 51.
7. Prescrire Rédaction “Vaccination antigrippale des soignants. Pour protéger les personnes âgées?” *Rev Prescrire* 2018; 38 (421): 847-849.

Dolor lumbar agudo sin radiculopatía

Rev Prescrire 2019; 39 (428): 441-444

Traducido por Salud y Fármacos

En el mejor de los casos el paracetamol y el ibuprofeno tienen una eficacia modesta.

Resumen

- En el caso de pacientes adultos con dolor lumbar agudo, inespecífico y no radicular ¿qué datos tenemos de evaluaciones comparativas de los fármacos empleados para el alivio del dolor? Realizamos una revisión de la evidencia disponible, siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*.
- En un ensayo aleatorizado de doble ciego con 372 pacientes, la eficacia del diclofenaco o el ibuprofeno oral fue superior a la del placebo, pero solo fue modesta. La eficacia de naproxeno es probablemente similar, pero no se ha evaluado para esta indicación. Según los perfiles de efectos adversos, parece preferible elegir ibuprofeno o posiblemente naproxeno. Las mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas deben evitar los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos.
- Para esta indicación, la eficacia analgésica de paracetamol en comparación con un placebo solo se ha evaluado en un ensayo con aproximadamente 1.700 pacientes. A los 7 días de tratamiento no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el paracetamol y el placebo. La mayoría de los pacientes no consumieron ningún otro analgésico.
- No se ha evaluado la eficacia de los opioides en comparación con un placebo para esta indicación. Rara vez está justificado el uso de un opioide para el alivio del dolor lumbar, que generalmente mejora espontáneamente.
- La evaluación de las benzodiacepinas como el diazepam o el tetrazepam no es concluyente para esta indicación. El balance riesgo-beneficio de las benzodiacepinas y del tiocolquicosido es desfavorable.

- En la práctica, el dolor lumbar agudo, inespecífico y no radicular a menudo se resuelve en unos pocos días. A la hora de elegir el tratamiento farmacológico, a pesar de sus limitaciones, el paracetamol oral es la primera opción, siempre que se controle la dosis con cuidado. Cuando el paracetamol no es lo suficientemente efectivo, el ibuprofeno oral es una opción, a una dosis diaria máxima no superior a 1.200 mg.

En adultos, el dolor lumbar es frecuente y en la mayoría de los casos mejora espontáneamente en varios días o algunas semanas [1]. Se denomina “agudo” cuando dura menos de un mes [2] e “inespecífico” cuando no se debe a una causa identificada como cáncer, infección, enfermedad articular inflamatoria, traumatismo medular o fractura [3].

En pacientes que sufren dolor lumbar agudo, con o sin dolor radicular, se ha demostrado que el reposo en cama retrasa la mejora funcional y la reducción del dolor [1].

En 2019, ¿qué datos tenemos de evaluaciones comparativas de los fármacos utilizados para el alivio del dolor en pacientes adultos con dolor lumbar agudo, inespecífico y no radicular? Para responder a esta pregunta, revisamos la evidencia disponible, siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*.

Este artículo no aborda los corticoides, que no han demostrado ser eficaces para esta indicación [3].

Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos: mejor ibuprofeno oral, a pesar de su eficacia modesta

Una revisión sistemática realizada por un Grupo Cochrane, publicada en 2008, identificó tres ensayos aleatorizados de doble ciego que habían evaluado la eficacia de los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) en comparación con un placebo en pacientes con dolor lumbar agudo, inespecífico y no radicular [4].

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó ningún ensayo aleatorizado más reciente que evaluara la eficacia de un AINE en monoterapia en comparación con un placebo para el dolor lumbar agudo, inespecífico y no radicular.

Un efecto analgésico demostrado, aunque modesto, con diclofenaco e ibuprofeno oral. Un ensayo con 372 pacientes evaluó la eficacia analgésica de una dosis diaria máxima de 75 mg de diclofenaco oral en comparación con 1.200 mg de ibuprofeno oral [4].

En comparación con el placebo, se observó una reducción estadísticamente significativa del dolor tres horas después de la primera dosis de diclofenaco, pero no después de la primera dosis de ibuprofeno [5]. Después de una duración máxima del tratamiento de 7 días, aproximadamente el 45% de los pacientes tratados con diclofenaco notificaron una mejora del dolor, en comparación con un 40% en el grupo tratado con ibuprofeno y un 25% en el grupo placebo (diferencias estadísticamente significativas frente al placebo) [5]. Sin embargo, el tercer día, en términos de intensidad del dolor, la diferencia entre los AINEs y el placebo fue de alrededor de 10 mm de media en una escala visual analógica (EVA) de 100 mm. En el octavo día no se observaron diferencias.

Otra revisión sistemática publicada en 2017 no identificó ningún ensayo aleatorizado controlado con placebo que evaluara la eficacia de naproxeno, los AINEs tópicos o los inhibidores de la cox-2 para esta indicación [6].

Menos efectos adversos graves con ibuprofeno. Entre los riesgos de los AINEs figuran los trastornos gastrointestinales (a veces graves), la insuficiencia renal, la exacerbación de la insuficiencia cardíaca o la hipertensión, la trombosis arterial y el infarto de miocardio, las hemorragias, la exacerbación de infecciones y las interacciones farmacológicas [7].

El ibuprofeno, a una dosis máxima de 1.200 mg al día en el adulto, y el naproxeno conllevan un menor riesgo de eventos cardiovasculares que el diclofenaco [8].

No se han detectado diferencias en el efecto analgésico entre el ibuprofeno y el naproxeno, que son los AINEs de referencia, teniendo en cuenta sus perfiles de efectos adversos [7].

Los AINEs deben evitarse en mujeres embarazadas o que podrían quedarse embarazadas debido a los efectos adversos graves a los que está expuesto el feto [7].

Paracetamol: un ensayo, sin evaluación durante los primeros días de tratamiento

Según otra revisión sistemática realizada por un Grupo Cochrane, solo un ensayo aleatorizado ha comparado la eficacia de paracetamol con un placebo en pacientes con dolor lumbar agudo e inespecífico [9]. Se trata de un ensayo de doble ciego con 1.653 pacientes, el 20% de los cuales presentaba también dolor radicular [10]. La evaluación se basó principalmente en la remisión completa del dolor. No se notificó la intensidad del dolor durante los primeros días de tratamiento [10].

A la 1, 2 y 4 semanas, la eficacia del paracetamol a la dosis diaria máxima de 4 g no fue superior a la del placebo, ni en términos de

tiempo hasta la remisión del dolor ni en términos de intensidad del dolor [9, 10]. En general, la mayoría de los pacientes consideró que el tratamiento fue suficiente. Solo una cuarta parte de los pacientes tratados con paracetamol o placebo recurrieron a otro fármaco analgésico (naproxeno, según lo previsto en el protocolo del ensayo). Al final de las 3 semanas, aproximadamente el 60% de los pacientes consideró que el alivio del dolor fue suficiente.

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó ningún ensayo aleatorizado de doble ciego más reciente que evaluara la eficacia del paracetamol en comparación con un placebo. En un ensayo aleatorizado abierto con 80 pacientes con dolor lumbar agudo e inespecífico o dolor lumbar recurrente, la combinación de paracetamol más ibuprofeno pareció más efectiva que ibuprofeno en monoterapia. Sin embargo, el nivel de evidencia de este ensayo fue muy débil, particularmente porque los pacientes que recurrieron a otro tratamiento analgésico no fueron excluidos y porque el ensayo no fue ciego [11].

Los principales riesgos asociados al paracetamol se relacionan con la sobredosis, que puede provocar daño hepático grave y a veces insuficiencia renal aguda [7].

El paracetamol es el analgésico de primera elección en mujeres embarazadas o que podrían quedarse embarazadas y durante la lactancia, debido a su perfil de efectos adversos más favorable en comparación con otros analgésicos [7]. Sin embargo, es aconsejable limitar su uso en el embarazo a una administración ocasional a corto plazo, dadas las incertidumbres sobre sus posibles efectos a largo plazo en el desarrollo neuropsicológico [12].

Opioides: sin datos sobre su eficacia en comparación con un placebo

Para el alivio sintomático del dolor agudo se emplean varios opioides. La acción analgésica de los denominados opioides débiles, como el tramadol o la codeína, se ha demostrado principalmente para el dolor posoperatorio, sin evidencia de que su eficacia analgésica sea mayor que con un AINE. La codeína, se convierte en morfina al metabolizarse pero la velocidad con que lo hace varía mucho, y tiene un efecto analgésico menos predecible que la morfina [13].

Dos revisiones sistemáticas incluyeron ensayos aleatorizados que evaluarán la eficacia de los opioides en pacientes con dolor lumbar agudo. No identificaron ningún que utilizara monoterapia con un opioide como tramadol, codeína o morfina en comparación con un placebo [6, 14]. Una de estas revisiones identificó un ensayo con 215 pacientes tratados con naproxeno para el dolor lumbar agudo. En este ensayo, la adición de una combinación de oxicodona + paracetamol no fue más efectiva para el alivio del dolor que la adición de un placebo [15].

Los efectos adversos de los distintos opioides son similares y dosis-dependientes. Los opioides conllevan principalmente un riesgo de trastornos gastrointestinales y neuropsiquiátricos, depresión respiratoria (en ocasiones mortal) y adicción. Esto último es particularmente preocupante si el dolor lumbar se cronifica. Además de los efectos adversos comunes a todos los opioides, el tramadol también conlleva un riesgo de convulsiones, hipoglucemia e hiponatremia [7].

Los opioides, cuando se emplean en una mujer embarazada hasta el momento del parto, exponen al recién nacido a un riesgo de depresión respiratoria neonatal. Los opioides también pasan a la leche materna [16].

Benzodiazepinas, tiocolquicosido y nefopam: demasiados efectos adversos

Tres revisiones sistemáticas identificaron ensayos aleatorizados que evaluaban la eficacia analgésica de las benzodiazepinas y los llamados fármacos relajantes musculares en pacientes con dolor lumbar agudo [6, 17, 18].

Benzodiazepinas: demasiadas incertidumbres en vista de sus riesgos. Dos ensayos de doble ciego de diazepam en comparación con un placebo con un total de 118 pacientes arrojaron resultados contradictorios [17]. El ensayo más sólido no demostró que el diazepam, administrado por vía intramuscular seguido de administración oral durante 5 días tuviera una eficacia analgésica estadísticamente significativa [6].

Ninguno de los ensayos incluidos en estas tres revisiones evaluó los efectos de diazepam o tetrazepam oral, administrados en monoterapia, en comparación con un placebo en pacientes con dolor lumbar agudo [6, 17, 18].

Las benzodiazepinas como el diazepam o tetrazepam, administradas en monoterapia, conllevan un riesgo de numerosos efectos adversos, que incluyen principalmente: somnolencia, alteración de la memoria, trastornos cognitivos, depresión respiratoria y dependencia [7]. El tetrazepam se retiró del mercado europeo debido a su balance riesgo-beneficio desfavorable.

Tiocolquicosido: eficacia modesta en dos ensayos y riesgos reconocidos. En un ensayo de doble ciego con 149 pacientes con dolor lumbar agudo, el tiocolquicosido (un relajante muscular), administrado por vía intramuscular durante 5 días, fue más efectivo que el placebo en el alivio del dolor a partir del tercer día de tratamiento [18]. En una escala visual analógica graduada de 0 a 100 mm, la reducción del dolor fue mayor en los pacientes en el grupo tiocolquicosido que en el grupo del placebo: una diferencia de 10 mm a 20 mm [6]. Otro ensayo de doble ciego con 65 pacientes en que se administró tiocolquicosido por vía oral proporcionó resultados similares [18].

El tiocolquicosido, que es similar a colchicina, conlleva principalmente un riesgo de hepatitis fulminante o necrotizante, convulsiones, neutropenia grave y trastornos cutáneos como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica [19]. También es teratogénico. Debido a su perfil de efectos adversos, su balance riesgo-beneficio es desfavorable [19].

Nefopam: evaluación insuficiente. Nuestra búsqueda bibliográfica no reveló ninguna evaluación comparativa sobre la eficacia de nefopam, un fármaco cuya acción analgésica no está bien establecida, pero para el cual se han identificado efectos adversos, incluyendo reacciones alérgicas graves, confusión y convulsiones (a) [7].

En la práctica: no confíe demasiado en los fármacos
En 2019, a pesar de la alta incidencia del dolor lumbar agudo,

inespecífico y no radicular, la evaluación de la eficacia de los fármacos analgésicos sigue siendo escasa y a menudo se basa en evidencia de baja calidad. Ninguno de los fármacos evaluados tuvo una eficacia mucho mayor o más duradera que la de un placebo.

Las benzodiazepinas y tiocolquicosido deben evitarse debido a que sus efectos adversos son desproporcionados.

El paracetamol fue objeto de un ensayo controlado con placebo de gran tamaño en el que se utilizó para tratar el dolor lumbar agudo. A los 7 días, el resultado no fue más favorable que con placebo, pero la mayoría de los pacientes consideró que su alivio del dolor era suficiente y, por lo tanto, no necesitaron otro analgésico. De este modo, el paracetamol sigue siendo el tratamiento de primera elección para el alivio del dolor, dado que tiene menos efectos adversos que otros analgésicos. En vista del curso natural del dolor en esta indicación, parece razonable, tras hablarlo con los pacientes, no exponerlos a otros fármacos.

Cuando el dolor es difícil de sobrellevar, algunos AINEs parecen reducirlo ligeramente. El ibuprofeno, a una dosis moderada, y el naproxeno pueden ser opciones a considerar en esta indicación, tras excluir un posible embarazo.

En esta indicación no se han evaluado los opioides en comparación con un placebo. Dado el riesgo de adicción, rara vez está justificado usar un opioide para el alivio del dolor lumbar, que en ocasiones se puede crónificar. Sin embargo, cuando el dolor es muy intenso, puede emplearse morfina durante unos días, siempre que solo se use la dosis mínima efectiva.

Otros fármacos analgésicos son poco eficaces o conllevan demasiados riesgos. Las medidas más apropiadas consisten en reducir las actividades que causan dolor y buscar medios físicos para que el dolor sea más tolerable, mientras se mantiene un nivel de actividad física compatible con el dolor.

Revisión producida colectivamente por el Equipo Editorial: sin conflictos de intereses.

a- Según dos revisiones sistemáticas, ningún ensayo aleatorizado ha evaluado la eficacia de los fármacos anticonvulsivos o antidepressivos en pacientes con dolor lumbar agudo, inespecífico y no radicular (refs. 6, 20).

Búsqueda bibliográfica y metodología

Se buscaron ensayos comparativos, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica para el tratamiento analgésico del dolor lumbar agudo no radicular. Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en el seguimiento continuo en la biblioteca Prescrire. Además, se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos hasta el 4 de marzo de 2019: BML, Embase (1974 - semana 9 de 2019), Infobanque AMC, Medline (1950 - semana 4 de febrero de 2019), NIHR-CRD, Cochrane Library CDSR (2019, número 3). También buscamos en las siguientes páginas web: 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). También

se exploraron las referencias bibliográficas en los artículos identificados.

Esta revisión se preparó siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la selección y análisis de documentos, revisión externa y múltiples controles de calidad.

Etiquetas: dolor lumbar, opioides, benzodiacepinas,

Referencias

1. Prescrire Rédaction "Traiter les lombalgies bénignes de l'adulte" *Rev Prescrire* 1997; 17 (173): 349-356.
2. Prescrire Rédaction "Lombalgies récentes et exercices physiques. Pas d'efficacité démontrée" *Rev Prescrire* 2018; 38 (421): 851-853.
3. Prescrire Rédaction "Lombalgies. Pas d'efficacité démontrée des corticoïdes par voie générale" *Rev Prescrire* 2018; 38 (413): 210-211.
4. Roelofs PDDM et al. "Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain" (Cochrane Review) (última actualización 2007). En: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2008: número 1: 86 páginas.
5. Dreiser RL et al. "Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12.5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo-controlled clinical trial" *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41(9):375-385.
6. Chou R et al. "Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline" *Ann Intern Med* 2017; 166 (7): 480-492 + anexos: 32 páginas.
7. Prescrire Rédaction "Patients traités par antalgique non spécifique", "AINS, dont l'aspirine", "Benzodiazépines ou apparentés", "Opioides", "Paracétamol" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
8. Prescrire Rédaction "Diclofénac: risque cardiovasculaire plus grand qu'avec l'ibuprofène ou le naproxène" *Rev Prescrire* 2019; 39 (427): 353.
9. Saragiotto BT et al. "Paracetamol for low back pain" (Cochrane Review) (última actualización 2015). En: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2016: número 6: 51 páginas.
10. Williams CM et al. "Efficacy of paracetamol for acute low-back pain. A double-blind, randomised controlled trial" *Lancet* 2014; 384 (9954): 1586-1596.
11. Ostojic P et al. "Ibuprofen plus paracetamol versus ibuprofen in acute low back pain: a randomized open label multicenter clinical study" *Acta Reumatol Port* 2017; 42 (1): 18-25.
12. Prescrire Rédaction "Antalgiques non spécifiques pendant la grossesse et développement neuropsychique: peu de données probantes" *Rev Prescrire* 2017; 37 (410): 915-917.
13. Prescrire Editorial Staff "Weak opioid analgesics. Codeine, dihydrocodeine and tramadol: no less risky than morphine" *Prescrire Int* 2016; 25 (168): 45-51.
14. Abdel Shaheed C et al. "Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain. A systematic review and meta-analysis" *JAMA Intern Med* 2016; 176 (7): 958-968.
15. Friedman BW et al. "Naproxen with cyclobenzaprine, oxycodone/acetaminophen, or placebo for treating acute low back pain. A randomized clinical trial" *JAMA* 2015; 314 (15): 1572-1580.
16. Prescrire Editorial Staff "Pregnancy: morphine, or sometimes buprenorphine, when paracetamol is ineffective" *Prescrire Int* 2016; 25 (168): 49.
17. vanTulder MW et coll. "Muscle relaxants for non-specific low-back pain" (Cochrane Review) (última actualización 2002). En: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2003: número 2: 79 páginas.
18. Abdel Shaheed C et al. "Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: systematic review and meta-analysis" *Eur J Pain* 2017; 21 (2): 228-237.
19. Prescrire Editorial Staff "Thiocolchicoside: review of adverse effects" *Prescrire Int* 2016; 25 (168): 41-43.
20. Enke O et al. "Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis" *CMAJ* 2018; 190 (26): E786-E793.

Fármacos antieméticos a evitar durante el embarazo

Revue Prescrire 2019; 39 (432): 759

Traducido por Salud y Fármacos

Algunos fármacos provocan, en mujeres embarazadas o en el feto, efectos adversos desproporcionados en relación con sus beneficios potenciales. No deben emplearse durante el embarazo.

Todos estos fármacos pertenecen a la familia de los neurolépticos, y exponen a la madre y al feto a los efectos adversos comunes a todos los fármacos de este tipo, en particular a los efectos adversos sedantes, extrapiramidales y cardíacos.

Domperidona: sin ensayos comparativos, teratogénico en ratas. La domperidona tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable en mujeres no embarazadas.

Ningún ensayo comparativo ha evaluado la eficacia de la domperidona en el tratamiento de los vómitos graves relacionados con el embarazo.

En ratas, a dosis muy altas es teratogénico. En los neonatos expuestos a la domperidona al final del embarazo se ha observado hipotonía y síndrome de abstinencia. Se desconocen los efectos a largo plazo de la exposición intrauterina a domperidona [1].

Metopimazina: sin datos. La metopimazina presenta un balance riesgo-beneficio desfavorable en mujeres no embarazadas [2].

Faltan datos clínicos sobre los efectos de la exposición durante el embarazo [3-9]. Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó estudios de su teratogenicidad en animales, ni datos sobre la exposición en el primer trimestre o a largo plazo [2].

Alizaprida: sin datos. A mediados de 2019 no hay datos publicados sobre mujeres expuestas a alizaprida durante el embarazo [3-6].

En nuestra búsqueda bibliográfica no identificamos estudios de teratogenicidad en animales, ni datos sobre los efectos de la exposición en el primer trimestre o a largo plazo [2].

Droperidol, haloperidol: demasiados riesgos. Se ha comprobado que el droperidol y el haloperidol son antieméticos eficaces en mujeres no embarazadas, pero conllevan el riesgo de efectos adversos graves para la madre, como la prolongación del intervalo QT [2, 10].

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó estudios con

droperidol en animales que pudieran descartar un riesgo de teratogenicidad. Los estudios realizados en varias especies animales con haloperidol arrojaron resultados contradictorios. Varios estudios demostraron que a dosis altas se asocia con muertes embrionarias y fetales, y anomalías de las extremidades, del sistema nervioso central y esquelético. Se observaron trastornos del comportamiento en ratones expuestos, en útero, a dosis equivalentes a que se suelen emplear en forma terapéutica [3-6].

No se detectaron señales de seguridad destacables en los pocos estudios disponibles sobre la exposición en el primer trimestre, que incluyen a unas 200 mujeres embarazadas expuestas al haloperidol y a cerca de 100 al droperidol, pero no puede descartarse un riesgo de teratogenicidad [3-6].

Nuestro análisis de estos datos difiere de lo expresado en septiembre de 2018 por el Centro de Referencia Francés para Agentes Teratogénicos (CRAT): “los datos publicados sobre mujeres expuestas a haloperidol en el primer trimestre son abundantes y tranquilizadores” [11]. Los datos que identificamos a mediados de 2019 no son abundantes ni tranquilizadores.

Se han notificado casos de agitación, hipertonia, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en lactantes expuestos a haloperidol hacia el final del embarazo [12].

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó datos a largo plazo [2].

Etiquetas: antiéméticos, embarazo

Referencias

1. Prescrire Rédaction “Patients enceintes gênées par des nausées-vomissements modérés” *Rev Prescrire* 2013; 33 (358): 594-600.
2. Prescrire Rédaction “Neuroleptiques” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
3. Briggs GG et al. “Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk” 11^a ed. LippincottWilliams &Wilkins, Filadelfia 2017.
4. “Reprotox”. reprotox.org acceso 30 de julio de 2019.
5. “TERIS Teratogen Information System”. depts.washington.edu/terisdb acceso 30 de julio de 2019.
6. “Shepard’s Catalog of Teratogenic Agents”. depts.washington.edu/terisdb acceso 30 de julio de 2019.
7. Boelig RC et al. “Interventions for treating hyperemesis gravidarum” (Cochrane Review; última actualización 2016). En: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2016; número 5: 151 páginas.
8. Boelig RC et al. “Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis” *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31 (18): 2492-2505.
9. “Antiémétiques et modificateurs de la motricité digestive neuroleptiques” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
10. Smith JA et al. “Treatment and outcome of nausea and vomiting of pregnancy” *Uptodate*. www.uptodate.com acceso 7 de julio de 2019: 22 páginas.
11. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes “Halopéridol (actualizado 18 de septiembre de 2018)”. www.lecrat.fr: 1 página.
12. ANSM “RCP-Haldol 5 mg, comprimé” 20 de marzo de 2019: 14 páginas.

Los medicamentos nuevos y los de uso crónico que podrían ser inapropiados y se continúan después del alta hospitalaria se asocian con un mayor riesgo de eventos adversos (*Both new and chronic potentially inappropriate medications continued at hospital discharge are associated with increased risk of adverse events*)

Weir DL, Lee TC, McDonald EG et al

Journal of the American Geriatric Society, 31 de marzo de 2020

<https://doi.org/10.1111/jgs.16413>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Antecedentes. El ingreso hospitalario ofrece la oportunidad de revisar los medicamentos que consume el paciente. Se desconoce si la seguridad del tratamiento con medicamentos cambia después de la hospitalización y en qué medida lo hace.

Objetivo. Estimar el número de medicamentos potencialmente inapropiados que se prescriben al dar el alta hospitalaria al paciente y su asociación con el riesgo de eventos adversos 30 días después del alta.

Diseño. Estudio prospectivo de cohorte.

Lugar. Hospitales de atención terciaria de la red de centros de salud de la Universidad McGill, en Montreal, Quebec, Canadá.

Participantes. Pacientes de medicina interna, cirugía cardíaca y torácica, mayores de 65 años, ingresados entre octubre de 2014 y noviembre de 2016.

Medidas de impacto. Los datos de la historia clínica se vincularon a las bases de datos de salud de las provincias. Se

identificaron los medicamentos prescritos inadecuadamente utilizando los criterios de Beers, STOPP y Choosing Wisely de la Asociación Americana de Geriatria. Para evaluar la asociación entre los medicamentos prescritos inadecuadamente y los eventos adversos se utilizó la regresión logística multivariable y los modelos de Cox.

Resultados. De los 2.402 pacientes incluidos, 1.381 (57%) eran hombres; la mediana de edad fue de 76 años (rango intercuartil [RIC] = 70-82 años); y al darles el alta se prescribieron ocho medicamentos (IQR = 2-8). Al recibir el alta, 1.576 (66%) pacientes recibieron al menos una receta de un medicamento inapropiado; para 1.176 (49%) era un medicamento inapropiado que se había prescrito antes de su admisión, y para 755 (31%) era una prescripción nueva inapropiada. Durante los 30 días posteriores al alta, 218 (9%) experimentaron un evento adverso y 862 (36%) acudieron al servicio de urgencias (SU), fueron rehospitalizados o murieron. Después del ajuste, cada nueva receta inadecuada y cada medicamento inapropiado que se le había recetado antes de la hospitalización se asoció con un mayor riesgo de reacción adversa: 21% (razón de probabilidad [OR] = 1,21; intervalo de confianza [IC] del 95% = 1,01-1,45) y 10%

(OR = 1,10; 95% IC = 1,01-1,21), respectivamente. También se asociaron con un mayor riesgo de visitas a urgencias 13% (cociente de riesgos [HR] = 1,13; IC del 95% = 1,03-1,26) y 5% (HR = 1,05; IC del 95% = 1,00-1,10), respectivamente, y rehospitalización y muerte.

Conclusiones. En el momento del alta hospitalaria, se prescribió un medicamento inapropiado a dos de cada tres pacientes hospitalizados, y el número de prescripciones inapropiadas se asoció con un mayor riesgo de reacciones adversas y de todo tipo de eventos adversos. Mejorar las prácticas de prescripción hospitalaria puede reducir la frecuencia de prescripciones inapropiadas y de los eventos adversos que se les asocian.

La prescripción de antibióticos en atención primaria en los países de bajos y medianos ingresos: una revisión sistemática y un metaanálisis

(*Antibiotic prescription practices in primary care in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis*)

Sulis G, Adam P, Nafade V et al,

PLoS Med. 2020 Jun 16;17(6):e1003139. doi: 10.1371/journal.pmed.1003139

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Antecedentes: el uso generalizado de antibióticos desempeña un papel importante en el desarrollo y la propagación de la resistencia a los antimicrobianos. Sin embargo, todavía existen importantes lagunas de conocimiento con respecto al alcance de su uso en países de bajos y medianos ingresos (PBMI), particularmente en atención primaria. Realizamos una revisión sistemática y un metaanálisis de los estudios realizados en las redes de atención primaria de los PBMI para estimar la prevalencia de las recetas de antibióticos, así como la proporción de esas recetas que fueron inapropiadas.

Métodos y resultados: Se realizaron búsquedas en PubMed, Embase, Global Health y CENTRAL para identificar los artículos publicados entre el 1 de enero de 2010 y el 4 de abril de 2019, sin restricciones de idioma. Posteriormente, actualizamos nuestra búsqueda en PubMed para captar las publicaciones hasta el 11 de marzo de 2020. Se incluyeron los estudios realizados en PBMI (definidos según los criterios del Banco Mundial) que informaban sobre el uso de medicamentos en atención primaria. Tres revisores seleccionaron las referencias de forma independiente según el título y el resumen, y 2 revisores evaluaron el texto completo de todos los artículos seleccionados, extrajeron los datos e hicieron la evaluación de calidad.

Se utilizó una versión modificada de una herramienta desarrollada por el profesor Hoy y sus colegas para evaluar el riesgo de sesgo de cada estudio. Se realizaron metaanálisis con modelos de efectos aleatorios para identificar la proporción de pacientes que recibieron antibióticos. Se utilizó el marco de acceso, vigilancia y reserva de la OMS (Access, Watch, and Reserve -AWaRe) para clasificar los antibióticos prescritos. Identificamos 48 estudios de 27 PBMI, realizados principalmente en el sector público y en áreas urbanas, y basados predominantemente en la extracción de datos de las historias clínicas y / o auditorías de prescripción de medicamentos. La prevalencia combinada de prescripción de antibióticos fue 52% (IC 95%: 51% -53%), con un intervalo de predicción del 44% - 60%. Las estimaciones de los estudios individuales fueron consistentes en todos los entornos. Solo 9 estudios evaluaron la racionalidad de la receta, y la prescripción inapropiada entre pacientes con diversas afecciones varió del 8% al 100%. Entre 16 estudios en 15 países que informaron detalles sobre los antibióticos recetados, los antibióticos del grupo Access representaron más del 60% del total en 12 países. La interpretación de las estimaciones agrupadas es limitada por la

considerable heterogeneidad de los estudios. Además, la mayoría de los estudios disponibles tienen problemas metodológicos e informan detalles insuficientes para evaluar la idoneidad de la prescripción.

Conclusiones: los antibióticos se prescriben con mucha frecuencia en los servicios de atención primaria en los PBMI. Aunque un subconjunto de estudios informó una alta proporción de uso inapropiado, el verdadero alcance no pudo evaluarse debido a limitaciones de la metodología. Sin embargo, nuestros hallazgos resaltan la necesidad de medidas urgentes para mejorar las prácticas de prescripción, comenzando por integrar las recomendaciones de tratamiento de la OMS y la clasificación AWaRe a las guías nacionales.

Registro del estudio: número de registro PROSPERO: CRD42019123269.

Declaración de conflictos de interés. He leído la política de la revista y los autores de este manuscrito tienen los siguientes conflictos de interés: MP es miembro del Consejo Editorial de PLOS Medicine y es coeditor del Canal de Tuberculosis de PLOS.

Resumen del autor

¿Por qué se realizó este estudio?

- El uso inapropiado de antibióticos, tanto en términos de regímenes incorrectos como de prescripción sin indicación clínica, es un factor importante que contribuye a la resistencia a los antibióticos.
- Los datos de ventas mundiales de medicamentos indican que, en las últimas 2 décadas, ha habido un aumento sustancial en el uso de antibióticos en países de bajos y medianos ingresos (PBMI).
- No se ha cuantificado con precisión la prescripción de antibióticos en atención primaria en diversos PBMI.

¿Qué hicieron y encontraron los investigadores?

- Realizamos una revisión sistemática y un metaanálisis para estimar la proporción de prescripción de antibióticos en los entornos de atención primaria en los PBMI.

- Nuestro estudio mostró que, en promedio, aproximadamente la mitad de los pacientes que acuden a centros de atención primaria en PMBI recibieron al menos 1 antibiótico.
- Muy pocos estudios intentaron evaluar el alcance de las recetas inapropiadas e identificar un posible uso indebido.
- Entre los estudios que proporcionaron información sobre los tipos de antibióticos utilizados, encontramos que, en 12/16 estudios, el 60% de las recetas eran para antibióticos con bajo potencial de generar resistencia, según lo definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Nuestro estudio destaca que las recetas de antibióticos son muy frecuentes en entornos de atención primaria ambulatoria.
- Se necesitan datos de mejor calidad para profundizar en los patrones de uso inapropiado en relación con los escenarios epidemiológicos locales.
- Adaptar las recomendaciones de tratamiento de la OMS e incorporar la clasificación de antibióticos utilizando la herramienta Acceso, Vigilancia y Reserva de la OMS (AWaRe) en las guías nacionales será un primer paso clave para mejorar las prácticas de prescripción.

¿Qué significan lo que descubrimos?

Etiquetas: antibióticos, prescripción

Análisis económico de la prevalencia del error de medicación y su carga clínica y económica en Inglaterra

(Economic analysis of the prevalence and clinical and economic burden of medication error in England)

Elliott RA, Camacho E, Jankovic D, et al

BMJ Quality & Safety, 11 de junio de 2020. doi: 10.1136/bmjqs-2019-010206

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjqs-2019-010206>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Objetivos. Proporcionar estimaciones nacionales del número y la carga clínica y económica de los errores de medicación en el Servicio Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra.

Métodos. Utilizamos la prevalencia de errores de medicación (en la prescripción, dispensación, administración y monitoreo) en atención primaria, atención secundaria y centros de atención domiciliaria del Reino Unido, y el consumo asociado de recursos de atención médica para estimar el número anual de errores y la carga que representan para el NHS. La carga (uso de recursos sanitarios y muertes) se calculó a partir del daño asociado con los eventos adversos evitables asociados a medicamentos (ADE).

Resultados. Estimamos que anualmente en Inglaterra se producen 237 millones de errores de medicación en algún momento del proceso de gestión de los medicamentos, 38,4% en atención primaria; el 72% de los errores tienen pocas o ninguna posibilidad de dañar, y 66 millones podrían ser clínicamente significativos. La prescripción en atención primaria representa el

34% de todos los errores que podrían ser clínicamente significativos. Se estima que las ADE evitables le cuestan al NHS £98.462.582 al año, consumen 181.626 días de cama y causan / contribuyen a 1.708 muertes. Esto incluye los ADE en atención primaria que acaban en hospitalización (£83,7 millones; causando 627 muertes) y los ADE de atención secundaria que alargan la estadía hospitalaria (£14,8 millones; causando o contribuyendo a 1.081 muertes).

Conclusiones. El uso generalizado de medicamentos en los servicios de salud produce, como era de esperar, a un alto número de errores de medicación, aunque la mayoría no son clínicamente importantes. Las estimaciones son muy inciertas porque se asume que los ADE evitables corresponden a errores de medicación, a la calidad de los datos y a la falta de datos sobre el impacto de los errores a más largo plazo. El vínculo entre los errores y los resultados en el paciente es esencial para avanzar en la comprensión en este problema.

Etiquetas: error en medicación, costo

Evite la píldora rosa, la flibanserina (Addyi), para la falta de deseo sexual femenino

(Avoid the 'Pink Pill' Flibanserin (ADDYI) for Low Female Sexual Desire)

Worst Pills Best Pills Newsletter, abril de 2020

Traducido por Salud y Fármacos

En agosto de 2015, la FDA aprobó la flibanserina (Addyi), el tratamiento oral para el deseo sexual hipoactivo adquirido, que se caracteriza por un bajo deseo sexual generalizado (que no se debe al efecto adverso de un medicamento o sustancia, ni a problemas de salud o de relación) que causa una gran angustia, para el uso de mujeres que no han alcanzado la menopausia [1]. Esta aprobación contradujo las recomendaciones de los expertos de la FDA, y revertió los rechazos que había emitido la agencia previamente, en 2010 y 2013 [2].

En junio de 2015, el grupo de investigación en salud de Public Citizen testificó ante dos comités asesores de la FDA, instando a

la agencia a rechazar nuevamente la flibanserina porque los riesgos del medicamento, que pueden poner en peligro la vida, superan con creces sus beneficios muy mínimos [3]. Por lo tanto, hemos clasificado a la flibanserina como **MEDICAMENTO que NO se DEBE USAR**.

Después de no lograr captar una cuota de mercado (debido a esfuerzos promocionales fallidos y a la posterior demanda de los accionistas contra Valeant, el dueño del medicamento en ese momento) [4], Sprout Pharmaceuticals, su propietario original, ha relanzado la flibanserina con una astuta campaña de marketing [5]. Esta campaña utiliza el color rosa, tratando de

lograr que las mujeres piensen que "han tropezado con la clave del problema del deseo femenino... [que] se puede desbloquear con una receta" [6]. Además, la campaña ofrece gratuitamente el suministro de ocho semanas de flibanserina, y las mujeres lo pueden obtener fácilmente haciendo clic en un enlace en el sitio web que promociona el medicamento. El enlace los dirige a un proveedor de telemedicina que recetará el medicamento tras una consulta a un precio bajo.

Beneficio marginal

La flibanserina a menudo se denomina erróneamente "Viagra femenina" (nombre genérico sildenafil). Sin embargo, el sildenafil afecta el desempeño sexual de los hombres con disfunción eréctil al aumentar el flujo sanguíneo en el pene. Por el contrario, la flibanserina no mejora el desempeño sexual, y se desconoce la forma en que supuestamente estimula el deseo sexual [7]. Mientras el sildenafil se puede tomar, según sea necesario, poco antes de la actividad sexual, la flibanserina se debe tomar todas las noches antes de acostarse, y hay que utilizarla durante varias semanas para experimentar algún efecto beneficioso.

De hecho, los expertos de la FDA describieron el beneficio de la flibanserina en los ensayos clínicos como "numéricamente pequeño" [8]. Específicamente, en los ensayos clínicos comparados con el placebo, el medicamento logró que las mujeres, como mediana, tuvieran la mitad a una experiencia sexual satisfactoria adicional por mes (al comienzo del ensayo las mujeres tenían una mediana de aproximadamente dos a tres experiencias sexuales satisfactorias).

De igual forma, en pequeños ensayos clínicos comparados con placebo, la flibanserina aportó mejoras mínimas a las preguntas de una encuesta para medir el deseo sexual o los sentimientos de angustia. Los expertos de la FDA también estaban preocupados por la validez de las preguntas que se utilizaron para evaluar el deseo sexual en estos ensayos.

Además, en 2016, una revisión sistemática bien realizada de los datos de ocho ensayos clínicos aleatorios (tres de los cuales no se publicaron), que en conjunto inscribieron a casi 6.000 mujeres, mostró que los beneficios de la flibanserina fueron "marginales", particularmente si se tenían en cuenta sus efectos adversos [9].

Efectos adversos peligrosos

Además de beneficios mínimos, la flibanserina causa graves efectos adversos. Lo que más preocupa es que puede provocar hipotensión severa (presión arterial baja) y síncope (desmayo), especialmente en pacientes que usan alcohol o tienen problemas hepáticos, lo que puede provocar accidentes o lesiones graves o potencialmente mortales [10].

La interacción de la flibanserina con el alcohol provocó que la FDA exigiera, como condición para su aprobación, la inclusión en el etiquetado del medicamento de una advertencia de recuadro negro, la advertencia más fuerte requerida por la FDA, indicando que las mujeres que consuman el medicamento deben abstenerse completamente de consumir alcohol [11]. La agencia también exigió que la empresa farmacéutica realizara estudios poscomercialización para entender mejor la interacción del medicamento con el alcohol.

Los resultados de los estudios poscomercialización hicieron que, en 2019, la FDA obligara al fabricante de medicamentos a retener la advertencia de recuadro negro, pero imprudentemente diluyó la advertencia al eliminar el requisito absoluto de que las mujeres que tomen el medicamento se abstengan por completo de consumir alcohol [12]. Específicamente, la nueva versión de la advertencia solo indica que la flibanserina debe tomarse por la noche, y por lo menos dos horas después de consumir una o más bebidas alcohólicas estándar (como una cerveza regular de 12 onzas). Vale la pena notar que la FDA, al permitir este cambio en el etiquetado, no consideró adecuadamente el hecho de que en los estudios poscomercialización se comparó el consumo de flibanserina sola con el consumo de flibanserina y alcohol, y en este último grupo muchas medidas de presión arterial se tomaron tarde o no se obtuvieron, minando la validez de los resultados del estudio.

La flibanserina también puede deprimir el sistema nervioso central, provocando somnolencia, sedación y fatiga. En cinco ensayos clínicos, el 21% de las mujeres que tomaron flibanserina a la hora de acostarse sufrieron estos efectos adversos, mientras que en el grupo placebo solo el 8% de las mujeres los experimentaron. Debido a estos efectos adversos, el etiquetado de la flibanserina indica que el medicamento debe tomarse antes de acostarse.

Otros efectos adversos menos graves, pero bastante comunes, de la flibanserina incluyen la sequedad de boca, el insomnio y las náuseas.

Es importante destacar que tomar flibanserina al mismo tiempo que numerosos medicamentos que interfieren con la descomposición del fármaco en el cuerpo, incluyendo la digoxina (Lanoxin) y los anticonceptivos orales, aumenta aún más los riesgos de hipotensión y síncope.

Aprobación cuestionable por parte de la FDA

En 2013, después de que la FDA rechazara la flibanserina, Sprout Pharmaceuticals lanzó una agresiva campaña de cabildeo y marketing que incluyó la creación de un grupo de defensa falso llamado "Even the Score" y se acusó a la FDA de sesgo de género [13]. La pieza central de esta campaña consistió en afirmar que la FDA había aprobado varios medicamentos para la disfunción sexual masculina, pero ninguno para la femenina. Estas afirmaciones carecen de fundamento porque, entre otras cosas, la agencia no ha aprobado ningún medicamento para el bajo deseo sexual masculino.

Los expertos se opusieron a que la FDA aprobara la flibanserina. Por ejemplo, la Dra. Adriane Fugh-Berman de la Universidad de Georgetown dijo que en este caso "el marketing ganó a la ciencia" [14]. Investigadores de Dartmouth-Hitchcock Medical Center argumentaron que la aprobación de la flibanserina para "una afección que no amenaza la vida" no estaba justificada, teniendo en cuenta la "gran e innecesaria incertidumbre sobre sus peligros" [15]. Otros advirtieron que, aunque la FDA ha aprobado la flibanserina para un grupo reducido de mujeres, sin duda será utilizada fuera de etiqueta por una población más amplia, que pueden no cumplir los criterios de trastorno de deseo sexual hipoactivo, o que pueden tener otras afecciones o tomar

otros medicamentos que aumenten el riesgo de experimentar los efectos adversos del medicamento [16].

Lo que puede hacer

Si usted es una mujer que está agobiada por un bajo deseo sexual persistente, no tome flibanserina. Tampoco use la bremelanotida (Vyleesi), que se ha aprobado más recientemente [17] porque, al contrario de lo que afirman las compañías farmacéuticas con ánimo de lucro, no existe un medicamento milagroso para aumentar la libido femenina. En su lugar, adopte un enfoque integrador para abordar los factores subyacentes que pueden estar afectando su condición, ya sean culturales, psicológicos o relacionales.

Etiquetas: flibanserina, lívido, Vyleesi, efectividad

Referencias

1. Sprout Pharmaceuticals. Label: flibanserin (ADDYI). October 2019: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022526s009lbl.pdf. Accessed February 6, 2020.
2. Food and Drug Administration. Summary review for new drug application number 022526Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/022526Orig1s000SumRedt.pdf. Accessed February 6, 2020.
3. Public Citizen. Testimony before the joint meeting of the Bone, Reproductive, and Urologic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee regarding flibanserin. June 4, 2015. <https://www.citizen.org/article/testimony-before-the-fdas-bone-reproductive-and-urologic-drugs-advisory-committee-and-the-drug-safety-and-risk-management-advisory-committee-regarding-flibanserin/#overlay-context>. Accessed February 6, 2020.
4. Sorscher S. Maker of 'female Viagra' sued as sales fizzle. *Health Letter*. June 2017. <https://www.citizen.org/news/maker-of-female-viagra-sued-as-sales-fizzle/>. Accessed February 6, 2020.
5. Sprout Pharmaceuticals.addyi (flibanserin). <https://addyi.com/>. Accessed February 6, 2020.
6. Luscombe B. This CEO is pushing a pill for female sex drive. But does the science hold up? *Time*. November 8, 2018. <https://time.com/5448807/female-desire-pill/>. Accessed February 6, 2020.
7. Sprout Pharmaceuticals. Label: flibanserin (ADDYI). October 2019: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022526s009lbl.pdf. Accessed February 6, 2020.
8. Food and Drug Administration. Summary review for new drug application number 022526Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/022526Orig1s000SumRedt.pdf. Accessed February 6, 2020.
9. Jaspers L, Feys F, Bramer WM, et al. Efficacy and safety of flibanserin for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in women: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(4):453-462.
10. Sprout Pharmaceuticals. Label: flibanserin (ADDYI). October 2019: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022526s009lbl.pdf. Accessed February 6, 2020.
11. Sprout Pharmaceuticals. Label: flibanserin (ADDYI). August 2015: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022526lbl.pdf. Accessed February 5, 2020.
12. Food and Drug Administration. FDA news release: FDA orders important safety labeling changes for Addyi. April 11, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-orders-important-safety-labeling-changes-addyi>. Accessed February 6, 2020.
13. Hogenmiller A, Hirsch A, Fugh-Berman A. The score is even. The Hasting Center Bioethics Forum. June 14, 2017. <https://www.thehastingscenter.org/the-score-is-even/>. Accessed February 6, 2020.
14. Roehr B. FDA committee recommends approval for "female Viagra." *BMJ*. 2015;350(June 5):h3097.
15. Woloshin S, Schwartz LM. US food and drug administration approval of flibanserin: Even the score does not add up. *JAMA Intern Med*. 2016;176(4):439-442.
16. Gellad WF, Flynn KE, Alexander GC. Evaluation of flibanserin science and advocacy at the FDA. *JAMA*. 2015;314(9):869-870.
17. AMAG Pharmaceuticals. Label: bremelanotide (VYLEESI). June 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210557s000lbl.pdf. Accessed January 22, 2020.

¿Es ético que las empresas farmacéuticas vendan los medicamentos de venta con receta a los consumidores?

Salud y Fármacos, 8 de julio de 2020

En EE UU, hay dos empresas de genéricos han contratado a médicos para que den consultas por internet y receten medicamentos, que la empresa farmacéutica envía por correo al consumidor. Este modelo puede ser más costo-efectivo para los pacientes, pero desde el punto de vista ético cuestiona los conflictos de interés que puede tener el médico contratado por la industria en el momento de prescribir; y la calidad de la atención médica que se presta cuando no hay contacto presencial con el paciente ni acceso a su historia clínica. El equivalente en América Latina serían las farmacias que contratan a médicos para ofrecer consultas médicas a muy bajo costo, excepto que en ese caso si hay un contacto presencial entre el médico y el paciente, y las opciones de medicamentos son más amplias.

Según Curtis y Milner [1], las empresas farmacéuticas estadounidenses que ofrecen estos servicios médicos y de dispensación de medicamentos tienen una oferta limitada de productos (por ejemplo, suelen limitarse a ofrecer productos para la disfunción eréctil, la calvicie, la eyaculación precoz, la hiperplasia prostática, el acné, o para dejar de fumar). Cuando un

paciente desea uno de estos productos, llena una solicitud en línea, que después evalúa un médico o un grupo de médicos contratados por la empresa, quienes si lo consideran necesario pueden comunicarse con el paciente por correo electrónico o por videoconferencia. Si los médicos consideran que el medicamento solicitado es apropiado para el paciente, escriben la receta y la empresa envía los medicamentos directamente al paciente. En este momento, las dos compañías que ofrecen estos servicios permiten que el paciente escoja su farmacia, pero recomiendan que utilicen las de su red porque les resultara más barato.

Este modelo tiene éxito en EE UU porque es legal promocionar medicamentos entre los pacientes, utilizando todo tipo de medios de comunicación, incluyendo el Internet. La consulta médica es gratis, y los médicos reciben un salario que no depende de las recetas que emitan. Sin embargo, Curtis y Milner [1] dicen que, si las empresas no venden medicamentos, acabarían por no poder contratar a los médicos, por lo que estos médicos tienen un conflicto o de interés financiero que les lleva a prescribir. Además, este conflicto de interés puede afectar la confianza que

los pacientes deben tener en sus proveedores de servicios de salud, que es la base de la relación médico paciente.

La calidad de la atención que se puede prestar a distancia cuando el médico no conoce a los pacientes otro problema ético. Por ejemplo, la disfunción eréctil puede responder a causas médicas que se descubren a través de un examen físico y requieren un seguimiento que no se puede ofrecer por vía electrónica [1].

Los autores concluyen que los médicos no deberían comprometer sus estándares trabajando para estas empresas, y que estas empresas podrían dispensar los medicamentos, pero no emitir las recetas [1]. Salud y Fármacos considera que estas conclusiones también se aplican a los médicos que trabajan en farmacias de empresas de medicamentos genéricos.

Fuente Original

1. Curtis H, Milner J. Ethical concerns with online direct-to-consumer pharmaceutical companies. *J Med Ethics* 2020; 46:168-171

Tendencias nacionales sobre el desempeño de las historias clínicas electrónicas en la seguridad: 2009 -2018

(National trends in the safety performance of electronic health record systems from 2009 to 2018)

Classen DC, A. Holmgren AJ, Co Z, et al

JAMA Netw Open. 2020;3(5):e205547. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.5547

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2766545>

Traducido por Salud y Fármacos

Pregunta. ¿Cómo evolucionó el desempeño de las historias clínicas electrónicas (HCE) en promover la seguridad de los medicamentos entre 2009 y 2018 en EE UU?

Hallazgos. En esta serie de casos que utiliza 8.657 observaciones-año hospitalarias, provenientes de los hospitales para adultos de todo el país que entre 2009 y 2018 utilizaron la Medida de Seguridad Informática de Forum Nacional de Calidad en Salud (National Quality Forum Health IT Safety Measure), un sistema informático para prescribir con test de seguridad incorporado en las HCE. La media de los puntajes en la prueba general aumentó de 53,9% en 2009 a 65,6% en 2018. Hubo una variación considerable en el desempeño de las pruebas según el hospital y el proveedor de HCE.

Significado. Estos datos sugieren que, a pesar de la amplia adopción y optimización de los sistemas de HCE en los hospitales, el desempeño, en términos de seguridad, de los sistemas de HCE que utilizan una gran muestra de hospitales y proveedores de HCE sigue siendo muy variable, y persisten serias vulnerabilidades de seguridad en los sistemas operativos de las HCEs.

Resumen

Importancia. A pesar de que se ha ampliado mucho el uso de los sistemas de historias clínicas electrónicas (HCE) en todos los niveles de atención médica, los problemas de seguridad persisten.

Objetivo. Medir el desempeño, en relación con la seguridad de las prescripciones, de las HCE que se han utilizado en los hospitales de todo el país durante un período de 10 años.

Diseño, entorno y participantes. Esta serie de casos incluyó a todos los hospitales para adultos de EE UU que utilizaron HCE con la Medida de Seguridad Informática de Forum Nacional de Calidad (National Quality Forum Health IT Safety Measure EHR), que evalúa la seguridad de la prescripción cuando esta se incluye en la HCE y entre 2009 y 2018 fue administrada por el

Grupo Leapfrog. Los datos se analizaron entre el 1 de julio de 2018 y el 1 de diciembre de 2019.

Exposición. Para evaluar si las HCE del hospital identificaban los errores de medicación capaces de dañar al paciente se utilizó la prueba de seguridad informatizada (Health IT Safety Measure), que utiliza ejemplos de prescripciones de medicamentos que han dañado u ocasionado la muerte de pacientes.

Principales medidas y resultados. Se presentan estadísticas descriptivas sobre el desempeño en la prueba a lo largo del tiempo, utilizando el nivel de puntaje general de la prueba, y también según la categoría de apoyo a la decisión y el proveedor de HCE.

Resultados. Entre los 8.657 años-hospital observados durante el estudio, los puntajes promedio en la prueba general aumentaron de 53,9% (desviación estándar DE -18,3%) en 2009 a 65,6% (15,4%) en 2018. El puntaje promedio para las categorías que representan el apoyo a la decisión clínica básica aumentó de 69,8% (DE 20,8%) en 2009 a 85,6% (DE 14,9%) en 2018. Para las categorías que representan el apoyo a la decisión clínica avanzada, la puntuación media aumentó de 29,6% (DE 22,4%) en 2009 a 46,1% (DE 21,6%) en 2018. Hubo una variación considerable en el desempeño según el tipo de HCE.

Conclusiones y relevancia. Estos hallazgos sugieren que, a pesar de la amplia adopción y optimización de los sistemas de HCE en los hospitales, sigue habiendo una gran variación en el desempeño de los sistemas de seguridad de las HCE que utilizan una gran muestra de hospitales y proveedores de HCE. Los hospitales que utilizaron algunos proveedores de HCE tuvieron puntajes de prueba significativamente más altos. En general, persiste un riesgo sustancial de seguridad en los sistemas de HCE hospitalarias vigentes.

Etiquetas: Historias clínicas electrónicas, prescripción

**Identificación de las políticas de medicamentos esenciales más efectivas para obtener un buen uso:
Estudio de replicabilidad utilizando tres bases de datos de la OMS**

*(Identifying the most effective essential medicines policies for quality use of medicines:
A replicability study using three World Health Organisation data-sets)*

Holloway KA, Ivanovska V, Manikandan S, Jayanthi M, Mohan A, Forte G, Henry D.

PLoS ONE 2020;15(2): e0228201

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228201>

Traducido por Salud y Fármacos

Este artículo describe un análisis de los datos globales de la OMS sobre el uso de medicamentos y las políticas de medicamentos (2007-11), y compara los hallazgos con los encontrados en estudios anteriores que examinaron datos globales (2003-7) y con datos del Sudeste Asiático (2010-2015). Estos estudios muestran que diez políticas de medicamentos están constantemente asociadas con un mejor uso de los medicamentos:

1. Medicamentos gratuitos con los servicios médicos públicos.
2. Implementación de guía estándar de tratamiento (guías actualizadas acompañadas de educación de pregrado y distribución de folletos a los establecimientos de salud).
3. Un organismo nacional para promover la calidad / uso racional de los medicamentos.
4. Una estrategia nacional para contener la resistencia a los antimicrobianos.
5. Impedir la disponibilidad sin receta de antibióticos sistémicos.
6. Sustitución genérica en el sector público.
7. Comités hospitalarios de terapéutica y medicamentos.
8. Educación pública sobre el uso de medicamentos.
9. Un formulario nacional actualizado.
10. Impedir que el prescriptor se beneficie por la venta de medicamentos.

Es más probable que las políticas nacionales tengan un impacto sostenido en el buen uso de los medicamentos, a que se logre con intervenciones limitadas en tiempo y alcance.

Sin embargo, muchos países no están implementando estas políticas y los datos sobre el uso de medicamentos y la implementación de políticas siguen siendo escasos. La OMS global tiene muchas limitaciones, ya que los datos sobre políticas provienen de las respuestas de los gobiernos a los cuestionarios de la OMS (y algunas respuestas pueden haber sido inexactas) y los datos sobre el uso de medicamentos se basan en encuestas publicadas (que a menudo eran pequeñas y no generalizables).

En el sudeste asiático se intentó superar estas limitaciones y se recopiló, en el mismo lugar, los datos sobre la implementación de políticas y el uso de medicamentos, revisando las historias clínicas, observando y haciendo entrevistas. Los resultados de este estudio mostraron resultados similares a los datos globales. El artículo incluye un resumen de este acercamiento.

Etiquetas: medicamentos esenciales, uso apropiado medicamentos, políticas

Inyectables de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente: ¿Porque los seguimos utilizando?

Jimenez-Gracia AI, Felix-Ponce M, Laniado-Laborin R.

Rev. am. med. respir. [online]. 2019;19 (3):171-174. ISSN 1852-236X.

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1852-236X2019000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Resumen

Los inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina y capreomicina) han sido una parte integral del régimen de tratamiento de la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) durante décadas, a pesar de su conocida toxicidad auditiva y renal. Desafortunadamente, muchos países no han incluido medicamentos nuevos o reutilizados en sus regímenes de tratamiento para la MDR-TB y aún dependen de los inyectables de segunda línea (ISL) para incluir suficientes medicamentos eficaces en sus regímenes.

Objetivo: Nuestro objetivo es presentar la frecuencia y la gravedad de la ototoxicidad asociada con el uso de ISL que solo se detectó inicialmente mediante audiometría.

Método: Se realizó un análisis retrospectivo que incluyó a todos los pacientes que recibieron regímenes de tratamiento con ISL durante el período 2010-2017 en una clínica de tuberculosis en México. Se incluyeron 47 pacientes que recibieron ISL

(amikacina, kanamicina o capreomicina). Su edad media fue de $40,3 \pm 16,4$ años.

Resultados: Treinta y un pacientes (63.3%) habían recibido tratamiento para la tuberculosis en el pasado. El ISL más utilizado fue la amikacina en 33 casos (67.3%), seguido de capreomicina en 14 casos (28.6%). Veintisiete pacientes (55.1%) desarrollaron una pérdida auditiva significativa (> 40 dB); 13 pacientes (26.5%) desarrollaron pérdida auditiva grave o profunda (> 70 dB).

Conclusión: La pérdida de audición grave es una complicación frecuente, irreversible y ahora innecesaria del tratamiento de MDR / RR-TB, ya que el ISL puede y debe ser sustituido por medicamentos nuevos y reutilizados más efectivos y mucho menos tóxicos.

Etiquetas: Tuberculosis resistente; ototoxicidad, multidrogorresistencia.

Reporte voluntario y anónimo de errores de medicación en pacientes hospitalizados en un Departamento de Pediatría

Ceriani Cernadasa JM, Bogadoa L, Espínola Rolóna F, Galletti MF

Arch Argent Pediatr 2019;117(6):e592-e597 <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e592>

<https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2019/v117n6a13.pdf>

Resumen

Objetivo: Evaluar reportes de errores de medicación en niños hospitalizados para determinar las frecuencias, causas y eventos adversos (EA).

Métodos: Estudio prospectivo de reportes de errores de medicación de Terapia Neonatal (UCIN), Clínica Pediátrica (CP) y Terapia Pediátrica (UCIP). Se excluyeron reportes de pediatría ambulatoria y datos incompletos. Se evaluaron las variables relacionadas.

Resultados: De 989 errores reportados en pediatría, los de medicación fueron 401 (41 %). De ellos, 353 (88 %) llegaron a los pacientes y 48 (12 %) fueron cuasi errores. El 42 % ocurrieron a la mañana; 24 %, tarde; 17 %, mañana y tarde, y 17 %, noche; diferencias no significativas ($p = 0,18$). El error más frecuente fue dosis equivocada, 118 (33,4 %). Los reportes de errores de prescripción fueron 160 (45 %); administración, 149 (42 %), y dispensación, 44 (2,5 %). Los errores de dosis fueron más frecuentes en la prescripción ($p < 0,05$). La UCIN reportó la mayor cantidad de errores, 179 (50 %); CP, 91 (25,5 %), y UCIP, 83 (24,5 %). Hubo un total de 91 EA reportados (22,5 %); la

mayoría leves, 53 (58 %), y moderados, 31 (34 %). La UCIN reportó 53 EA (58 %); UCIP, 25 (27 %), y CP, 18 (19,7 %). No ocurrieron fallecimientos.

Conclusión: La tasa de errores de medicación reportados en niños hospitalizados fue de 41 %. Los errores en las dosis de medicamentos fueron los más frecuentes. Hubo 91 EA; prevalecieron los leves (58 %); la UCIN reportó el mayor número (58 %).

Notas de Salud y Fármacos:

1. El estudio evaluó los reportes de errores de medicación en los pacientes hospitalizados en el Departamento de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires, entre el 2 de enero de 2016 y el 30 de diciembre de 2017]
2. En el periodo estudiado se reportaron 4986 errores en el hospital

Etiquetas: errores de medicación, autorreporte, hospitalización, efectos adversos, pediatría.

Foro- Evaluando el efecto de la legalización del consumo recreativo de cannabis en la salud pública

(Assessing the public health effects of the legalization of recreational cannabis use)

Para evaluar el impacto de la legalización del consumo recreativo de cannabis en la salud pública: la experiencia de EE UU

(Assessing the public health impacts of legalizing recreational cannabis use: the US experience)

Hall W, Lynskey M

World Psychiatry 2020;19:179–186

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wps.20735>

Traducido por Salud y Fármacos

Nota de Salud y Fármacos: El Foro consistió en solicitar comentarios de expertos de diferentes países a este artículo, traducimos su resumen y los comentarios de una experta de Uruguay. Los otros los puede leer en inglés en los enlaces correspondientes.

Resumen

Desde 2012, la venta de cannabis para uso recreativo de los adultos se ha legalizado en nueve estados de EE UU, y a nivel nacional en Uruguay en 2013 y Canadá en 2018. Revisamos la investigación realizada en EE UU sobre los efectos de la legalización del consumo de cannabis entre adultos y adolescentes, y sobre los daños relacionados con el cannabis; el impacto de legalizar el uso recreativo del cannabis por la población adulta en su precio, disponibilidad, potencia y uso; y las políticas regulatorias que pueden aumentar o limitar los efectos adversos de la legalización.

La legalización del consumo recreativo de cannabis en EE UU ha reducido sustancialmente su precio, ha aumentado su potencia y ha hecho que el cannabis esté más disponible para los usuarios adultos. La frecuencia del consumo de cannabis entre los adultos parece haber aumentado, pero no tanto entre los jóvenes.

También han aumentado las visitas a los servicios de urgencias y las hospitalizaciones por daños relacionados con el cannabis. Su efecto, hasta la fecha relativamente moderado sobre el consumo de cannabis probablemente refleja las restricciones en el número y ubicación de los puntos de venta de los minoristas de cannabis, y las restricciones en su comercialización por la persistencia de la prohibición del cannabis a nivel federal.

Las futuras evaluaciones de la legalización deberían monitorear: los volúmenes de ventas de cannabis, los precios y el contenido de tetrahidrocannabinol; la prevalencia y la frecuencia del consumo de cannabis entre adolescentes y adultos, a través de encuestas en hogares y escuelas secundarias; las muertes por accidentes automovilísticos y las lesiones que involucran a conductores con problemas por uso de cannabis; consultas a los servicios de urgencias relacionadas con el cannabis; la demanda de tratamientos para los trastornos por consumo de cannabis; y la prevalencia del consumo regular de cannabis entre los jóvenes vulnerables que reciben servicios de salud mental, incluyendo en las escuelas y el sistema de justicia penal.

Los gobiernos que proponen legalizar y regular el consumo de cannabis deben financiar investigaciones para monitorear los

impactos de estos cambios de políticas en la salud pública, y aprovechar esta investigación para desarrollar formas de regular el uso de cannabis que minimicen sus efectos adversos en la salud pública.

Los comentarios que sigan se pedieron a expertos y son breves escritos sobre el tema del Foro; solamente se ha traducido el comentario sobre la legalización del cannabis en Uruguay

Considering the health and social welfare impacts of non-medical cannabis legalization

Benedikt Fischer, Chris Bullen, Hinemoa Elder, Thiago M. Fidalgo

World Psychiatry 2020;19:187-188

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20736>

To legalize or not to legalize cannabis, that is the question!

Marta Di Forti

World Psychiatry 2020;19:188-189

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20737>

Mapping and mitigating the health risks of legalizing recreational cannabis use: a call for synergy between research and policy

Eva Hoch, Valentina Lorenzetti

World Psychiatry 2020;19:189-191

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20738>

Recreational cannabis legalization presents an opportunity to reduce the harms of the US medical cannabis industry

Keith Humphreys, Chelsea L. Shover

World Psychiatry 2020;19:191-192

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20739>

Cannabis and public health: a global experiment without control

Jürgen Rehm, Jakob Manthey

World Psychiatry 2020;19:192-194

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20740>

Being thoughtful about cannabis legalization and social equity

Beau Kilmer, Erin Kilmer Neel

World Psychiatry 2020;19:194-195

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20741>

El efecto de la legalización del cannabis recreacional podría depender del modelo de política (*The effects of recreational cannabis legalization might depend upon the policy model*)

Rosario Queirolo, Universidad Católica del Uruguay,

Montevideo, Uruguay

World Psychiatry 2020;19:195-196

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wps.20742?af=R>

Traducido por Salud y Fármacos

Desde 2012, cuando Colorado y el estado de Washington empezaron el proceso de legalizar el cannabis con fines recreativos, la tendencia ha ido creciendo. En 2013, Uruguay se convirtió en el primer país en legalizar todo el proceso: desde su producción hasta la distribución, comercialización y consumo. Canadá hizo lo mismo en 2018. En enero de 2020, once estados

de EE UU, Uruguay y Canadá tenían acceso legal al cannabis recreativo para adultos, y otros países han comenzado el proceso de legalización o a discutir el tema, como Luxemburgo y Nueva Zelanda.

Cada experiencia de legalización del cannabis es diferente de las otras [1]. La legalización en EE UU y Canadá ha seguido un modelo profundamente comercial, mientras que la legalización en Uruguay está fuertemente regulada y controlada por el gobierno [2]. Incluso en Canadá, existen diferencias significativas en el conjunto de reglas que ha implementado cada provincia mientras se legaliza. Por ejemplo, en algunos territorios canadienses, la edad mínima de uso es de 18 años, mientras que en otros es de 21 años.

Las características de los diferentes modelos de políticas de legalización podrían tener un impacto diferente en los resultados esperados. Algunas políticas regulatorias pueden agravar ciertos efectos adversos de la legalización, y disminuir otros impactos negativos. Por ejemplo, la legislación uruguaya sobre el cannabis prohíbe la venta de comestibles de cannabis, lo que podría reducir las intoxicaciones entre los menores, pero aumenta el porcentaje de usuarios que fuman cannabis.

Por lo tanto, es importante comparar los efectos de los diferentes modelos de legalización del cannabis y no asumir que todas las experiencias producirán los mismos resultados. En otras palabras, es importante aprovechar la variabilidad existente en el diseño de las políticas. La forma en que usted regula puede tener diferentes efectos sobre la salud pública y sobre los otros objetivos para los que se diseñó la política [3].

El documento de Hall y Lynskey [4] menciona varias formas de evaluar el impacto en la salud pública de la legalización del consumo de cannabis recreativo, en base a la experiencia de EE UU. Los autores hacen una contribución muy significativa al debate emergente sobre la importancia de llegar a un acuerdo en el grupo de indicadores a monitorear, posiblemente agregándolos en un índice para medir su impacto general en la salud pública [5].

También recomiendan que la evaluación analice los resultados a corto plazo, y también a largo plazo. Por ejemplo, señalan que la legalización podría "permitir que más adultos usen cannabis durante un período más largo de sus vidas". Será necesario realizar un seguimiento del impacto de este uso prolongado en las muertes y lesiones en accidentes automovilísticos, así como en las visitas a los servicios de urgencia relacionadas con el consumo de cannabis. Los autores también llaman la atención sobre la posibilidad de que la legalización del cannabis se convierta en una política nacional federal en EE UU, lo que reducirá los precios del cannabis, porque la industria del cannabis tratará de aumentar las ganancias aumentando el tamaño del mercado.

Para evaluar el impacto de las experiencias de legalización que existen, es crucial medir sus efectos tanto en la salud pública como en la criminalización de los usuarios y en su relación con las actividades ilegales. El modelo uruguayo de regulación del cannabis es una opción intermedia entre la prohibición y la comercialización, ya que el gobierno impone regulaciones estrictas para los usuarios: registro obligatorio, cantidad máxima

de cannabis por usuario (40 g por mes y 480 g por año), sin publicidad, prohibiendo la venta a turistas y la venta de comestibles. Estas restricciones se planificaron para controlar el consumo y lograr el objetivo de salud pública de la regulación.

El modelo del gobierno uruguayo, con una regulación estricta, ha tenido un impacto positivo en el control de calidad de las sustancias, así como en la reducción del contacto de los usuarios con actividades ilegales. Los datos disponibles sobre los consumidores frecuentes de cannabis sugieren que los uruguayos abandonaron el prensado, un cannabis de baja calidad que se vende ilegalmente, y se pasaron a usar flores. Además, redujeron sus contactos con comerciantes y puntos de venta ilegales. En ese sentido, en Uruguay, la regulación hizo que el consumo de cannabis fuera más seguro que antes [5]. Sin embargo, las mismas restricciones podrían haber mantenido vivo el mercado negro, porque muchos usuarios rechazan el registro.

Entre los objetivos que persiguen las legalizaciones del cannabis, se menciona con frecuencia la minimización del consumo juvenil (véase, por ejemplo, la Ley Canadiense del Cannabis [6]). En Uruguay, en este momento, no hay investigaciones que hayan utilizado un grupo control para evaluar el impacto de la legalización en el consumo juvenil, pero el consumo de cannabis entre los jóvenes había aumentado antes de 2013, y la tendencia aparentemente se ha mantenido casi igual después de la legalización [7]. Independientemente de la evidencia, ¿por qué deberíamos esperar que con la legalización hubiera una reducción en el consumo entre los adolescentes? Se podría argumentar que, aunque los menores no tienen acceso legal, es probable que el aumento de la accesibilidad al cannabis promueva el consumo juvenil.

Hall y Lynskey enfatizan la importancia de evaluar los efectos de la legalización del cannabis en la salud pública. Agregaría que es esencial evaluar los efectos de las diferentes políticas de legalización en todos los resultados para los que se diseñaron, teniendo en cuenta que cada modelo de legalización podría mejorar algunos resultados y empeorar otros.

La necesidad de una enciclopedia basada en evidencia para la investigación en servicios de salud en la farmacia

(The need for an evidence-based encyclopaedia in health services research in pharmacy)

Zaheer-Ud-Din Babar

Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17 (7), 2549; <https://doi.org/10.3390/ijerph17072549> (registering DOI)

(This article belongs to the Special Issue Pharmaceutical Policy and Practice Research)

<https://www.mdpi.com/1660-4601/17/7/2549/pdf>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

La investigación de la práctica farmacéutica es una especialidad de la investigación en servicios de salud, y se centra en estudiar cómo y por qué las personas acceden a los servicios de farmacia que se ha ido incrementando en diversas formas; sin embargo, a nivel global, su impacto no es visible. Esta editorial explica varios problemas con la calidad y cantidad de la evidencia producida, incluyendo cómo la evidencia existente podría contribuir a mejorar la calidad de la atención y los resultados en la salud de los pacientes. También narra ejemplos del Reino Unido y Australia que muestran cómo la investigación en servicios de salud en las farmacias ha tenido un impacto en la

prestación de los servicios de salud. El editorial argumenta que construir una enciclopedia sobre la investigación en servicios de salud en farmacia es vital para mejorar la visibilidad y el impacto de esta investigación.

Referencias

1. Pardo B. *Int J Drug Policy* 2014; 25: 727- 35.
2. Cerdá M, Kilmer B. *Int J Drug Policy* 2017; 42: 118- 20.
3. Kilmer B, Pacula RL. *Addiction* 2017; 112: 1128- 35.
4. Hall W, Lynskey M. *World Psychiatry* 2020; 19: 179- 86.
5. Fischer B, Russell C, Rehm J et al. *J Public Health* 2019; 41: 412- 21.
6. Queirolo R. In: T Decorte, S Lenton, C Wilkins (eds). *Legalizing cannabis. Experiences, lessons and scenarios*. Abingdon-on-Thames: Routledge, 2020.
7. Government of Canada. *Cannabis Act*. Ottawa: Department of Justice, 2018.
8. Observatorio Uruguayo de Drogas. *VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas, 2016*. Montevideo: Junta Nacional de Drogas, 2016.

Legalizing recreational cannabis use: a promising journey into the unknown

Jan C. van Ours

World Psychiatry 2020;19:196-197

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20743>

Assessing the public health effects of cannabis use: can legalization improve the evidence base?

Matthew Hickman, Lindsey A. Hines, Suzie H. Gage

World Psychiatry 2020;19:197-198

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20744>

Etiquetas. Cannabis, legalization, recreational use, public health impacts, cannabis potency, cannabis-related harms, emergency department attendances, vulnerable young people, marihuana.

Unido hacia el COVID-19, virando de aspirar a la "inmunidad colectiva" a adoptar un "enfoque más pragmático". En el campo de la práctica farmacéutica, la investigación se ha ido incrementado, sin embargo, a nivel global, el impacto de esta investigación es menos visible. Esta editorial analiza la investigación en servicios de salud en la farmacia, destacando que construir una enciclopedia o un trabajo de referencia importante (MRW) sería útil para mejorar la visibilidad y el impacto de la investigación de la práctica farmacéutica.

2. Investigación sobre la práctica farmacéutica o investigación en servicios de salud en las farmacias

La investigación de la práctica farmacéutica es un campo de especialidad dentro del área más amplia de investigación en servicios de salud y se centra en los estudios de cómo y por qué las personas acceden a los servicios de farmacia, el costo de la atención, los servicios y lo que sucede a los pacientes como resultado de esta atención [2]. Bond y Tsuyuki [3] han sostenido que también podríamos referirnos a los componentes de investigación de la práctica farmacéutica en términos más universalmente reconocidos, como las ciencias aplicadas de la salud o la investigación de los servicios de salud en farmacias.

En el pasado reciente, la importancia de la "investigación en servicios de salud en farmacia" se ha multiplicado. Roberts y Kennington declararon [4] que "la investigación no es solo para académicos, sino que trata sobre cuestiones reales que afectan a pacientes y farmacéuticos". Muchas condiciones que anteriormente se manejaban en el entorno hospitalario, ahora se manejan en atención primaria, y el paradigma de investigación en este campo es cada vez más visible.

La publicación de la Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, "New Medicines, Better Medicines, Better Use of Medicines" [5] también ha enfatizado la importancia de la "investigación en la práctica farmacéutica". Declaró que, a menos que hagamos investigación, en el futuro, el papel central de los farmacéuticos se verá comprometido. En 1997, Mays [6] declaró que todos los farmacéuticos deberían estar al tanto de la investigación, el 10% debería investigar y el 1% debería ser líder en investigación. Sin embargo, esta estrategia no ha funcionado tan claramente, hay menos de 500 líderes en investigación farmacéutica tanto en el Reino Unido como en Canadá [3].

3. Evidencia de la Investigación en Servicios de Salud en las Farmacias

En la investigación en servicios de salud en las farmacias, el número de trabajos, publicaciones y artículos de investigación está aumentando. Sin embargo, su calidad es cuestionable y el impacto de esta investigación no es visible a nivel global. En el pasado, esta investigación fue criticada [7] porque se trataba de pequeños estudios descriptivos, de factibilidad y de prueba de concepto, y tenían poco valor en el sentido de que los datos no eran generalizables. Además, los enfoques metodológicos no fueron lo suficientemente sólidos como para generar la evidencia necesaria para impulsar el cambio de políticas. La proliferación de pequeños estudios que no generaron nuevos conocimientos no fue útil. Con frecuencia, muchos de estos estudios eran encuestas que solo justificaban el papel del farmacéutico [8].

En este contexto, la verdadera naturaleza y escala de esta investigación, y su impacto en la salud global no están claras.

Algunas de las preguntas pertinentes son las siguientes: ¿Ha mejorado la calidad de vida del paciente? ¿Esto ha contribuido a un mejor acceso a tratamientos o servicios? ¿Cómo y de qué forma se utilizó la evidencia, y qué decisiones políticas se basaron en la investigación?

4. Cantidad y calidad de la evidencia

Hay varios problemas relacionados con la calidad y cantidad de la evidencia producida. Por ejemplo, las revisiones sistemáticas se utilizan en gran medida para la toma de decisiones basadas en la evidencia, y utilizan un enfoque riguroso, bien definido, para "revisar" la literatura [9]. Sin embargo, es importante considerar críticamente la calidad del método de revisión [10] antes de llegar a conclusiones. Aunque el número de revisiones de estudios sobre servicios de salud en las farmacias está aumentando, muy pocas son metodológicamente correctas. Por ejemplo, una búsqueda bibliográfica en la biblioteca Cochrane [11] muestra que actualmente solo hay 39 revisiones sistemáticas relevantes para la farmacia [12]. Además, en muchas de estas revisiones, los farmacéuticos no son el foco principal.

Las revisiones Cochrane son excelentes ejemplos y se utilizan cada vez más para la toma de decisiones basadas en la evidencia. Por ejemplo, una revisión Cochrane [13] sobre el impacto de las actividades que realizan los farmacéuticos comunitarios que no tienen nada que ver con la dispensación en los pacientes y en los patrones de prescripción incluye un total de cuarenta y tres estudios. Treinta y seis estudios fueron intervenciones farmacéuticas dirigidas a pacientes, mientras que siete estudios eran sobre intervenciones farmacéuticas dirigidas a los profesionales de la salud. Solo un estudio mostró una mejora significativa en la presión arterial sistólica de los pacientes que recibieron instrucciones sobre el manejo de medicamentos de un farmacéutico en comparación con los que recibieron la atención habitual de un médico. Las intervenciones de los farmacéuticos mejoraron la mayoría de los resultados clínicos, aunque estas mejoras no siempre fueron estadísticamente significativas.

Otra revisión Cochrane evaluó la efectividad de las intervenciones de los farmacéuticos comunitarios en los pacientes que quieren dejar de fumar [14]. Esta revisión incluyó pocos estudios y sus autores sugirieron que los farmacéuticos comunitarios capacitados que ofrecen asesoría podrían haber tenido un efecto positivo en las tasas de abandono del hábito de fumar. Sin embargo, la fuerza de la evidencia fue limitada porque solo uno de los ensayos mostró un efecto estadísticamente significativo.

5. ¿Cómo contribuye la evidencia a mejorar la atención?

Ya hemos dado algunos ejemplos que muestran por qué se necesitan estudios metodológicamente sólidos y qué impacto podrían tener en la toma de decisiones. Sin embargo, cada vez hay más pruebas de que los farmacéuticos están ofreciendo mejor atención [8].

En Australia, hay un ejemplo interesante de excelente integración entre la prestación de servicios y la investigación: la introducción de las revisiones de medicamentos en el hogar [15]. Hacer una revisión de medicamentos en el hogar implica que un farmacéutico acreditado realice una revisión integral de todos los medicamentos. Esta investigación informó las negociaciones del 3er Acuerdo de Farmacia Comunitaria (CPA) para financiar la

participación del farmacéutico y el médico de cabecera en el Programa de Revisión de Medicamentos en el Hogar de Australia. Como resultado, la suma asignada para financiar los servicios profesionales de farmacia en virtud de los Acuerdos de Farmacia Comunitaria (CPA) de cinco años ha aumentado de Au\$5 millones (1US\$=Au\$1,4) en el segundo CPA (1995–2000) a Au\$663 millones en el 5° CPA (2010–2015).

En el Reino Unido, una revisión Cochran proporcionó información para desarrollar la estrategia del gobierno para mejorar la prescripción a personas mayores que residen en hogares de ancianos [16]. Otro ejemplo, se realizó una revisión realista utilizando un enfoque realista y teórico para sintetizar literatura cualitativa, cuantitativa y de métodos mixtos. Esta revisión aporta una mejor comprensión de cómo las intervenciones sobre la prescripción de antimicrobianos dirigidas a médicos en formación se pueden integrar en la dinámica jerárquica e interprofesional de los diferentes entornos de atención médica [17].

En los países de bajos y medianos ingresos, la generación de evidencia en la investigación en servicios de salud en farmacia es considerablemente escasa, tanto en cantidad como en calidad [18]. La reciente incidencia de COVID-19 ha puesto muy de manifiesto la importancia y la necesidad de fortalecer los débiles sistemas de salud.

6. Para construir una Enciclopedia /

Como los investigadores realizan actividades farmacéuticas e investigación en servicios de salud de todas formas y maneras, tal vez sea hora de documentar esto en una enciclopedia. Este sería un trabajo integral de referencia para documentar y narrar temas, áreas, estrategias, metodologías, investigación y teorías en este campo. La enciclopedia nos ayudaría a ver las brechas y a construir un mapa de evidencia e impacto, así como a tener una narración histórica sobre el tema. Este sería un recurso útil basado en la evidencia para mejorar los resultados en la salud de los pacientes.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Etiquetas: Farmacia, servicios, farmacéutico

Referencias

- Walker, P.G.T.; Whittaker, C.; Watson, O.; Baguelin, M.; Ainslie, K.E.C.; Bhatia, S.; Bhatt, S.; Boonyasiri, A.; Boyd, O.; Cattarino, L.; et al. *The Global Impact of COVID-19 and Strategies for Mitigation and Suppression*; Imperial College London: London, UK, 2020; Available online: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-Global-Impact-26-03-2020.pdf> (accessed on 8 April 2020).
- Austin, Z.; Sutton, J. *Research Methods in Pharmacy Practice: Methods and Applications Made Easy*, 1st ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2018; ISBN 13 978-0702074264.
- Bond, C.; Tsuyuki, R.T. The evolution of pharmacy practice research—Part II: Time to join the rest of the world. *Can. Pharm. J.* 2019, *152*, 219–220.
- Roberts, R.; Kennington, E. Pharmacy practice research has an impact on each and every pharmacist. *Pharm. J.* 2010, *284*, 267–268. [[Google Scholar](#)]
- Royal Pharmaceutical Society Pharmaceutical Science Expert Advisory Panel. *New Medicines, Better Medicines, Better Use of Medicines: A Guide to the Science Underpinning Pharmaceutical Practice*; Royal Pharmaceutical Society: London, UK, 2014; Available online: <https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20Access/Publications/nmbmbu---executive-summary.pdf> (accessed on 8 April 2020).
- Mays, N. *A New Age for Pharmacy Practice Research: Promoting Evidence Based Practice in Pharmacy*; Report of the Pharmacy Practice R&D Task Force; Royal Pharmaceutical Society: London, UK, 1997.
- Mays, N. *Health Services Research in Pharmacy: A Critical Personal Review*; Pharmacy Practice Research Resource Centre, University of Manchester: Manchester, UK, 1994.
- Tsuyuki, R.T.; Bond, C. The evolution of pharmacy practice research—Part I: Time to implement the evidence. *Can. Pharm. J.* 2019, *152*, 71–72.
- Ann, T.; Gregory, A.; Denniss, R. An Introduction to Writing Narrative and Systematic Reviews—Tasks, Tips and Traps for Aspiring Authors. *Heart Lung Circ.* 2018, *27*, 893–898.
- Charrois, T.L.; Durec, T.; Tsuyuki, R.T. Systematic reviews of pharmacy practice research: Methodological issues in searching, evaluating, interpreting, and disseminating results. *Ann. Pharmacother.* 2009, *43*, 118–122.
- Cochrane Library. Available online: <https://www.cochranelibrary.com/> (accessed on 8 April 2020).
- Bond, C. Pharmacy practice, evidence and impact. In *Pharmacy Practice Research Methods*, 2nd ed.; Babar, Z.U.D., Ed.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2020; in press.
- Nkasnah, N.; Mostovetsky, O.; Yu, C.; Chheng, T.; Beney, J.; Bond, C.M.; Bero, L. Effect of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010, *7*, CD000336.
- Sinclair, H.K.; Bond, C.M.; Stead, L.F. Community pharmacy personnel interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004, CD003698.
- 5th Community Pharmacy Agreement Australia. Available online: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/fifth-community-pharmacy-agreement> (accessed on 8 April 2020).
- Allred, D.P.; Raynor, D.K.; Hughes, C.; Barber, N.; Chen, T.F.; Spoor, P. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. *Cochrane Libr.* 2013.
- Papoutsis, C.; Mattick, K.; Pearson, M.; Brennan, N.; Briscoe, S.; Wong, G. Social and professional influences on antimicrobial prescribing for doctors-in-training: A realist review. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017, *72*, 2418–2430.
- Rasheed, H.; Ibrahim, M.I.M.; Babar, Z.-U.-D. Evidence-based pharmacy practice in lower- and middle-income countries: issues, challenges and synthesis: Gaps in evidence for LMIC. In *Encyclopaedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy*; Babar, Z.-U.-D., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; ISBN 9780128127353.

Revisión de la calidad de información en los envases de medicamentos de 2018: propuestas para reducir los peligros de los envases de baja calidad

Rev Prescrire 2019; 39 (426): 293-298

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

- En 2018, *Prescrire* examinó la calidad de los envases de 220 productos. La conclusión firme que extraemos de los 7.000 análisis de envases que hemos realizado desde 1981 es que la mayoría de los envases de los medicamentos no cumplen su función de garantizar a los pacientes la recepción del medicamento correcto, a la dosis correcta, para las indicaciones a las que probablemente van dirigidos. Los errores incluyen: en las etiquetas, el nombre real del fármaco (su denominación común internacional o DCI) y la concentración de la dosis, no son suficientemente legibles; los envases de dosis unitarias son muy poco frecuentes; y la información necesaria para proteger a los pacientes de muchas situaciones de alto riesgo no está incluida en el prospecto para el paciente.
- En 2018, la agencia reguladora de medicamentos en Francia (ANSM) demostró que finalmente se está tomando más en serio los peligros del etiquetado en los envases de calidad inferior, al establecer estándares más estrictos, para el etiquetado/ficha técnica, incluyendo la recomendación de que las compañías farmacéuticas dejen de comercializar marcas de familia (cuando se utiliza la misma marca para dos o más productos relacionados) y empaqueten sus medicamentos en envases de dosis unitarias.
- Hay un aumento de varias prácticas de atención en salud: preparación de la dosis, quimioterapia oral en la comunidad y procedimientos para prevenir o interceptar los errores de medicación, así como su notificación. Estas prácticas muestran los peligros de ciertos tipos de envases.

El etiquetado en el envase de un medicamento es un determinante clave de su balance riesgo-beneficio. Su función principal es identificar la composición del medicamento. También debe protegerlo de las condiciones ambientales (calor, humedad y luz). Se supone que reduce el riesgo de errores de medicación. También se supone que protege a los pacientes y profesionales sanitarios de cualquier toxicidad que pueda resultar del manejo del medicamento. Debe realizar estas funciones en cada etapa de su distribución y uso: durante el transporte, almacenamiento, dispensación, preparación de dosis y administración. El envase del medicamento también informa directamente a los usuarios sobre el producto, especialmente su composición, condiciones de uso, interacciones y efectos adversos, a través del etiquetado/ficha técnica y el prospecto para el paciente [1].

La agencia reguladora francesa de medicamentos (ANSM, por sus siglas en francés) recibió más de 12.000 notificaciones de errores de medicación entre 2013 y 2017. En el 81% de los casos, los errores de medicación habían afectado al paciente, otro 8% eran errores que se habían interceptado antes de administrar el fármaco (casi errores), y el 11% eran posibles errores, que se dedujeron de las observaciones que indicaban peligros potenciales; el 30% de las notificaciones se relacionaron con el etiquetado [2, 3].

Desde 1981, *Prescrire* ha analizado los envases de aproximadamente 7.000 productos, incluyendo 220 en 2018. Hemos identificado numerosos peligros potenciales. Nuestros hallazgos más llamativos se mencionan en los Premios *Prescrire*, que publicamos cada año en el número de febrero de nuestra edición francesa y en el número de marzo de *Prescrire International*, así como en nuestras revisiones anuales de los envases [1].

La agencia reguladora francesa de medicamentos recomienda mejorar la legibilidad de la DCI en el etiquetado

En 2018, finalmente la ANSM publicó directrices para el etiquetado de comprimidos y cápsulas (a). La ANSM, al complementar los mecanismos legales estándar (leyes, decretos y sentencias) con sus propias directrices, está claramente adoptando un papel cada vez más proactivo en la promoción de las buenas prácticas en el uso y la seguridad de los medicamentos. Aunque las directrices son opcionales por su propia naturaleza, estas recomendaciones establecen los estándares que la ANSM considera importantes para la seguridad del paciente y que espera que los fabricantes tengan en cuenta.

Etiquetado seguro: la industria tiene un largo camino por recorrer.

La ANSM recomienda que en el etiquetado de los comprimidos y cápsulas se dé importancia a la información necesaria para identificar al fármaco, su denominación común internacional (DCI) y la concentración de la dosis, y su trazabilidad (número de lote). Por lo tanto, recomienda como envase más seguro los envases blíster perforados de dosis unitarias. El objetivo primordial es asegurar que el producto correcto se administre a la persona correcta. La ANSM alienta encarecidamente a los fabricantes a atenuar otros aspectos del etiquetado que no contribuyen al uso seguro de los medicamentos, como las marcas registradas, logotipos y gráficos promocionales que trivializan los daños asociados a los fármacos, cuando por ejemplo representan plantas o frutas.

El etiquetado de medicamentos ¿cambiará de imagen en 2019? En 2018, como en años anteriores, seguimos viendo etiquetas que no daban la debida importancia a la DCI, como: Dicetel^o (pinaverium), Nocertone^o (oxetorona), Ginkor Fort^o (Ginkgo biloba + heptaminol + troxerutina), Décontractyl^o (mefenesina), Trolovol^o (penicilamina) y Androgel^o (testosterona). La ANSM ha señalado los mismos defectos que reducen la legibilidad de las DCI y que *Prescrire* ha descrito durante años: el uso de letras pequeñas, finas y de bajo contraste; marcas y logotipos demasiado prominentes; y envases blíster sin dosis unitarias poco legibles.

Una vez más, una cuarta parte de los medicamentos orales sólidos que *Prescrire* examinó en 2018 se envasaron en frascos a granel, por ejemplo: comprimidos bucodispersables Efferalgan^o (paracetamol), comprimidos Méthotrexate Bellon^o (metotrexato), Ocaliva^o (ácido obeticólico), Procysbi^o (mercaptamina) y Tivicay^o (dolutegravir). Los revisores de este artículo señalaron otros ejemplos: Purinethol^o (mercaptapurina), Lanvis^o

(tioguanina), Vesanoïd° (tretinoína), Epitomax° (topiramato) y muchos medicamentos antirretrovirales. La lista es larga. Un problema importante es que una vez que se extraen del frasco, estos medicamentos ya no son identificables ni están protegidos [4].

Para garantizar que el medicamento correcto se administre a la persona correcta:

- La DCI y la concentración de la dosis deben mostrarse de manera destacada en su totalidad y permanecer legibles en el etiquetado durante todo el proceso de uso del medicamento, como ocurre con Fluoxetine Biogaran° (fluoxetina), Kanuma° (sebelipasa alfa) y Taltz° (ixekizumab);

- Los medicamentos deben conservarse en envases blíster de dosis unitarias, por ejemplo: Mylan° (emtricitabina + tenofovir disoproxil), Kisqali° (ribociclib), Ninlaro° (ixazomib), Orobuprê° (buprenorfina) y Zejula° (niraparib). Con los envases blíster de dosis unitarias, los profesionales sanitarios pueden dispensar dosis individuales sin tener que extraer los medicamentos de su envase original y luego volver a empaquetarlos y etiquetarlos, y los medicamentos permanecen bajo las condiciones de almacenamiento que se han estudiado durante la evaluación de la solicitud del permiso de comercialización.

Las directrices de la ANSM sobre el etiquetado y la elección de los nombres de las marcas comerciales fomentan que las compañías farmacéuticas dejen de emplear las marcas “de familia”, las cuales suponen un peligro para los pacientes: se utiliza la misma marca para varios productos que contienen diferentes ingredientes activos con diferentes riesgos, y los componentes promocionales de su etiquetado (logotipos y gráficos similares en toda la línea de productos) aumentan el riesgo de que el consumidor se confunda pues desvían su atención de la información sobre la composición de los productos [5].

Sin embargo, a principios de 2019, estos peligros persisten debido a la presencia continua en el mercado francés de muchas marcas de familia, como Apaisyl°, Sédermyl°, Humex° y Clarix°.

DCI infrautilizadas en los prospectos para los pacientes. Las directrices europeas desaconsejan el uso excesivo del nombre inventado de un producto en el prospecto del paciente, y recomiendan el uso de términos como “este medicamento” [6]. Pero con demasiada frecuencia, las compañías farmacéuticas no aplican estas normas en la información sobre la composición de sus medicamentos. Los prospectos de los pacientes generalmente comienzan con el nombre de la marca comercial y a continuación la DCI, como título. Nuestro análisis de los prospectos para los pacientes revela que este título a menudo le da mayor importancia a la marca registrada.

Y a menudo la marca registrada se usa en exceso a lo largo de todo el prospecto del paciente. Por ejemplo, el prospecto de Femi° (etinilestradiol + norgestimato) menciona la marca registrada unas 50 veces y la DCI únicamente dos veces. El prospecto de Vimpat° (lacosamida) menciona la marca registrada unas 70 veces, y la DCI unas 10 veces. La primera sección del prospecto de Femi° no menciona nunca la DCI. Solo al final del documento se indica claramente la composición de los

comprimidos.

Medicamentos pediátricos en envases inadecuados

Los niños siguen estando en peligro porque la formulación y el envase de un producto no se adapta, para el uso pediátrico, cuando el producto inicialmente destinado a adultos se autoriza posteriormente para los niños.

Las indicaciones del polvo de sevelamer, en suspensión oral (Renvela°), se han ampliado para incluir el tratamiento de niños a partir de 6 años, que requieren dosis entre 0,8 g y 1,6 g con capacidad para ajustar la dosis en incrementos de 0,4 g a 0,8 g respectivamente que, según indica la Ficha Técnica, deben medirse con una cuchara de medición de 1 ml. Pero en Francia, a principios de 2019, no se proporciona ningún dispositivo de dosificación con los sobres de 2,4 g, las dosis de 0,8 g y 1,6 g no están disponibles, y la dosis de 0,4 g no está autorizada en la Unión Europea.

El jarabe Vimpat° (lacosamida 10 mg / ml) estaba autorizado para adultos y niños de más de 50 kg, y la caja contenía un vaso medidor de 30 ml. Cuando sus indicaciones se ampliaron para incluir a niños de menos de 50 kg, se añadió una jeringa de administración oral de 10 ml. A partir de 2019, el paquete “adulto” del jarabe Vimpat también sirve como paquete “infantil”, pero como incluye dos dispositivos de dosificación diferentes, puede resultar confuso. Como ambos dispositivos están graduados en mililitros, los usuarios deben calcular sistemáticamente cuántos mililitros de jarabe deben medirse para administrar la cantidad de miligramos prescritos, aumentando en 10 veces el riesgo de errores de dosificación. La mayoría de los dispositivos de dosificación examinados por *Prescrire* en 2018 estaban graduados en mililitros, incluyendo los provistos con Celsentri° (maraviroc), Kaletra° (lopinavir + ritonavir) y Tamiflu° (oseltamivir).

Sería más prudente proporcionar una dosis de 50 mg de hidroxycarbamida (Siklos°) para niños con enfermedad de células falciformes que un comprimido divisible de 100 mg. Esto evitaría el riesgo de citotoxicidad cutánea y la contaminación del medio ambiente con desechos generados al partir los comprimidos. También sería más seguro si el etiquetado facilitara la distinción entre las dosis de 100 mg y 1.000 mg de hidroxycarbamida.

En Francia, la indicación de Étiléfrine Serb° (etilefrina) ha cambiado de hipotensión ortostática en adultos a priapismo, que también se produce en niños con enfermedad de células falciformes. Sin embargo, su envase no ha cambiado: la dosis es inapropiada para los niños (debe extraerse la mitad del contenido de una ampolla); no se suministra equipo para su preparación o inyección; y el prospecto del paciente contiene muy poca información sobre la auto-inyección.

Como en años anteriores, en 2018 varios medicamentos de toxicidad variable, principalmente líquidos orales preparados, se presentaban en frascos a granel sin tapón de seguridad a prueba de niños: Théralène° (alimemazina), Mucoplexil° (carbocisteína), productos con fluconazol (por ejemplo, Fluconazole Biogaran°), productos con fluoxetina (incluido Prozac°), Panfurex° (nifuroxazida), comprimidos bucodispersables de Efferalgan° y Dolko° (paracetamol) y A 313° (vitamina A). Sin embargo, hay

soluciones envasadas disponibles para evitar que los niños prueben o traguen fármacos sin el conocimiento de sus cuidadores: frascos de Noyada^o (captopril), Vimpat^o (lacosamida) y Triflucan^o (fluconazol), por ejemplo, están equipados con un tapón de seguridad a prueba de niños; los envases blíster de Orobu^o (buprenorfina) están cubiertos con una película de seguridad a prueba de niños; y las cajas pueden incorporar un cierre de seguridad, como el utilizado para Galafold^o (migalastat).

Manejo de antineoplásicos orales en el hogar: hay que tomarse más en serio los riesgos

En Francia, en 2019, se presentará un nuevo programa que remunerará a los farmacéuticos comunitarios, del sistema nacional de salud, por brindar apoyo a los pacientes oncológicos tratados con quimioterapia oral en el domicilio [7].

Los antineoplásicos orales son menos problemáticos de preparar y manejar que las formas inyectables, que requieren precauciones muy estrictas en el entorno hospitalario (b). Hay que tener en cuenta la toxicidad de estos fármacos, su creciente uso domiciliario, así como su envasado complejo y deficiente, particularmente cuando los utilizan personas que no están familiarizadas con su manejo [8].

Informar a los pacientes, mejorar los prospectos para los pacientes.

La preparación de antineoplásicos citotóxicos inyectables conlleva un alto nivel de riesgo, y requiere la adopción de medidas estrictas para evitar el contacto directo con la piel, su inhalación y la contaminación del medio ambiente. Los estudios han demostrado la presencia de antineoplásicos en la orina de farmacéuticos y enfermeros expuestos [8]. A nivel comunitario, los farmacéuticos, enfermeros, pacientes y sus cuidadores harían bien en aplicar las siguientes medidas al manipular estos fármacos:

- Las mujeres que están o podrían quedarse embarazadas o en periodo de lactancia no deben preparar las dosis;
- Hay que emplear guantes para su manipulación;
- El área de preparación debe estar controlada;
- Durante la preparación del medicamento se deben utilizar señales de advertencia para asegurar que nadie los interrumpa ni molesta;
- Se debe planificar la generación y eliminación de desechos para evitar la contaminación del medio ambiente: en particular, los medicamentos deben sacarse de su envase original y los comprimidos deben dividirse sobre un pañuelo o servilleta desechable de papel, y los volúmenes de líquidos orales, como la suspensión de mercaptopurina, deben medirse sobre un dispositivo absorbente desechable a prueba de fugas, como un protector de cama, etc.;
- Los excrementos que contienen residuos citotóxicos (vómitos, heces, orina) deben manejarse con cuidado. Si no existe un sistema ecológico específico de eliminación de desechos, podrían recogerse en un recipiente de acero inoxidable y eliminarse en el inodoro [8].

La ciclofosfamida se excreta a través del sudor, lo que requiere ciertas precauciones, como lavar la ropa del paciente por separado [8].

Este consejo no es nuevo, pero rara vez se menciona en los prospectos del paciente. Se incluyen instrucciones breves sobre el manejo del medicamento en algunos prospectos del paciente (por ejemplo, Siklos^o [hidroxicarbamida]), pero no en otros (por ejemplo, Novatrex^o [metotrexato]).

Antineoplásicos envasados de forma diversa y a veces peligrosa. Thériaque (www.theriaque.org), la base de datos francesa de medicamentos incluye alrededor de 70 antineoplásicos comercializados en frascos a granel. Los frascos a granel conllevan un mayor riesgo de contaminación, y es más probable que los pacientes pierdan un comprimido sin darse cuenta. Los envases blíster, preferiblemente los envases blíster de dosis unitarias, son mejores opciones. Entre los productos que examinamos en 2018, Novatrex (metotrexato) en envase blister es mejor opción que Méthotrexate Bellon en frasco a granel sin tapón de seguridad a prueba de niños. Ninguno de los antineoplásicos comercializados en envases blísters que examinamos en 2018 tenía una película de seguridad a prueba de niños, y ninguna de las cajas tenía un cierre de seguridad para evitar la ingestión accidental por un niño.

Además, los antineoplásicos que requieren una titulación gradual (por ejemplo, venetoclax [Venclyxto^o]) o una disminución gradual para controlar los efectos adversos (por ejemplo, ribociclib [Kisqali^o]) pueden requerir complejos programas de dosificación. Los profesionales sanitarios deben verificar que los pacientes saben cómo manejar estos programas. Esta complejidad en ocasiones afecta al envasado, con concentraciones de dosis múltiples y formatos inusuales.

En la práctica: superar los defectos del envasado

Los profesionales sanitarios involucrados en las diferentes etapas del uso de los medicamentos (prescripción, dispensación, preparación de la dosis, administración y seguimiento del tratamiento) están bien posicionados para detectar posibles peligros y errores relacionados con el envasado deficiente y notificarlos a las autoridades de farmacovigilancia. Para ayudar a los profesionales sanitarios a anticipar estos riesgos y mejorar la protección de los pacientes, el Comité Europeo de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) ha recomendado que las maquetas de los envases estén disponibles en los anexos a las solicitudes de permiso de comercialización [1]. A principios de 2019, ni la ANSM ni la Agencia Europea del Medicamento (EMA) han implementado esta recomendación.

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

a- Las directrices de la ANSM se aplican a todas las formas orales sólidas: comprimidos, cápsulas duras, cápsulas blandas, liofilizados, polvos y gránulos en sobres. En aras de la simplicidad, este artículo solo analiza los comprimidos y las cápsulas duras, que representan al menos la mitad de los envases que incluimos en nuestro análisis anual.

b- Los peligros asociados con el manejo de medicamentos citotóxicos más antiguos son relativamente bien conocidos. Pero

según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, muchos otros fármacos deben considerarse como peligrosos, incluyendo abiraterona, sunitinib y vemurafenib, así como otros fármacos con propiedades cancerígenas, mutagénicas, fetotóxicas o teratogénicas, o que son tóxicos a dosis bajas. Entre estos se incluyen alitretinoína, azatioprina, colchicina y finasterida (ref. 9).

Etiquetas: envases medicamentos, etiquetado, etiqueta

Referencias seleccionadas procedentes de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff “Drug packaging in 2017: quality is improving, but many dangers remain” *Prescrire Int* 2018; 27 (185): 191-195.
2. ANSM “L’ ANSM publie ses recommandations sur l’ étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide. Point

- d’ information” 28 de febrero de 2018: 1 página.
3. ANSM “Les reurs médicaments en ville. Bilan et analyse des déclarations: partager, comprendre et prévenir” 28 de noviembre de 2018: 20 páginas.
 4. Liebbe AM “Des conditionnements adaptés: une utopie?” *Rev Prescrire* 2018; 38 (417): 553-554.
 5. Espesson-Vergeat B and Moya-Fernandez N “La marque “ombrelle” dans le secteur du médicament, une pratique à surveiller” *RGDM* 2018 (68): 135-153.
 6. European Commission “Notice to applicants. A guideline on summary of product characteristics (SmPC)” Septiembre 2009: 29 páginas.
 7. APM “Assurance maladie et pharmaciens réfléchissent à l’ accompagnement des patients sous chimiothérapie orale” 9 de abril de 2018: 1 página.
 8. CNHIM “Anticancéreux: utilisation pratique 7e édition” *Dossier du CNHIM* 2013: 20-24 y 27-31.
 9. CDC “NIOSH alert. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings” 2016: 42 páginas.

Con demasiada frecuencia los envases son inadecuados para la preparación de la dosis

Prescrire International 2019; 28 (206): 192-193

Traducido por Salud y Fármacos

“Preparación de la dosis” significa que las dosis de medicación de un paciente se preparan por adelantado y se disponen de acuerdo con la prescripción médica. Esto implica extraer los medicamentos de su envase original y, a veces, volver a empaquetarlos en un recipiente distinto a su envase autorizado (a). El proceso puede ser manual, donde las dosis se introducen en los compartimentos de un organizador de comprimidos o pastillero, por ejemplo, o automatizado, donde se emplea una máquina para reempaquetar las dosis individuales en sobrecitos transparentes etiquetados. Se utiliza principalmente para las formas sólidas orales (comprimidos, cápsulas), pero algunos sistemas automatizados pueden reempaquetar varias formas farmacéuticas, incluyendo los líquidos [1-4].

Los profesionales sanitarios involucrados en la preparación de la dosis son farmacéuticos y enfermeras hospitalarias, enfermeras de atención primaria o de las que trabajan en residencias, y farmacéuticos comunitarios que preparan tratamientos para residencias [1-4]. Los propios pacientes o sus cuidadores también pueden preparar los medicamentos de esta manera.

Todos los profesionales sanitarios, independientemente de si preparan o no las dosis, deben conocer sus riesgos y limitaciones.

La preparación de las dosis no es adecuada en todos los casos. Dadas las incertidumbres que rodean la preparación de la dosis, la primera pregunta a abordar es qué pacientes pueden beneficiarse de esta práctica a pesar de sus riesgos. Esto implica verificar que la forma farmacéutica y el medicamento en cuestión son adecuados para la preparación de la dosis, estimar la vida útil del medicamento una vez que se extrae de su envase original y descartar programas de dosificación que sean condicionales o variables (por ejemplo, “según sea necesario”) y, por lo tanto, son incompatibles con la preparación previa [1, 3]. La mayoría de los medicamentos se toman todos los días, pero con el resto, como el metotrexato en dosis semanales, las consecuencias de confundirlos con un tratamiento diario al preparar un pastillero semanal podrían ser potencialmente muy graves.

Los peligros de los envases blísteres sin dosis unitarias. A principios de la década de 1980, en Francia, los farmacéuticos hospitalarios encabezaron una solicitud para envasar los medicamentos para cada paciente individual, en lugar de para toda la unidad de hospitalización, lo que facilitaría una preparación de las dosis más segura y fiable [5, 6]. Es imposible identificar un medicamento de manera fidedigna cuando la mayoría no están disponibles en paquetes de dosis unitarias y muchos comprimidos y cápsulas se parecen. Los análisis de envases de medicamentos que hemos hecho durante más o menos 30 años muestran que la mayoría de los productos no se comercializan en envases de dosis unitarias. Esto ha llevado a algunos profesionales que trabajan en atención primaria, hospitales y residencias a extraer los medicamentos de su envase original y volver a empaquetarlos y etiquetarlos en un formato de dosis unitaria y a automatizar este proceso.

Extracción de medicamentos de su envase original: problemas de identificación y estabilidad. La introducción de la preparación de la dosis plantea varios problemas [1-3, 7]. ¿Cuál es la vida útil del medicamento una vez retirado de su envase original? ¿Cómo se puede determinar esta vida útil? ¿Hay sustancias o formas farmacéuticas incompatibles con la preparación de las dosis? ¿Qué envase debe emplearse al empaquetarlos de nuevo? ¿Qué información debe incluirse en el nuevo etiquetado? ¿Cuántos días de tratamiento se pueden preparar por adelantado? ¿Qué normas de higiene deben seguirse? Existen directrices, pero apenas se han evaluado [1-3]. Otro problema, más allá del alcance de este artículo, se refiere a quién es responsable en caso de error.

Cuando los medicamentos se colocan en un pastillero (o en sobrecitos reetiquetados), el nuevo recipiente debe ofrecer la misma seguridad que el envase original, asegurando que los medicamentos permanezcan identificables, protegidos y deben ser trazables hasta que se administren al paciente. Hay que verificar toda la información que se añade a la nueva etiqueta y que no estaba presente en el envase del fabricante, como el nombre del paciente y la hora de administración.

Una vez que los comprimidos y cápsulas se retiran de su envase, su exposición a la humedad, el calor, la luz y el polvo puede reducir la cantidad de ingrediente activo que contienen y generar productos de degradación, lo que posiblemente resulte en toxicidad o pérdida de eficacia [2-4]. La degradación no siempre es aparente. Algunas formas orales son particularmente frágiles o sensibles a la humedad, como los comprimidos efervescentes, liofilizados y los comprimidos bucodispersables.

La vida útil de los medicamentos tras su extracción de su envase original generalmente no se indica en la Ficha Técnica del producto ni en el prospecto del paciente. Al preguntar sobre este tema, la ANSM confirmó que las compañías farmacéuticas solo deben proporcionar datos sobre las condiciones de almacenamiento de sus medicamentos en su envase original. Según la Farmacopea Europea, las autoridades sanitarias deberían fomentar que las compañías farmacéuticas hicieran estudios de estabilidad de los medicamentos fuera de su envase inmediato. Pero cuando estos datos no están disponibles, los medicamentos deben mantenerse durante el menor tiempo posible fuera de su envase original [1]. Una directriz emitida por una Agencia Sanitaria Regional francesa recomienda no preparar, por adelantado, más de 7 días de tratamiento [2]. Otras fuentes recomiendan un máximo de 10 días a 180 días, dependiendo de las condiciones [3, 7]. Estas diferencias en las recomendaciones reflejan la falta de evaluaciones precisas.

Riesgo de contaminación cruzada. La contaminación cruzada se produce cuando las partículas de los medicamentos no envasados se depositan a lo largo de un sistema automatizado de preparación de dosis (tolvas y canales) antes de llegar a su bolsa, y posteriormente se transfieren a otros medicamentos que pasan a través del sistema [2]. También puede ocurrir al preparar los pastilleros de múltiples pacientes. La contaminación cruzada con fármacos citotóxicos es particularmente peligrosa, pero la contaminación con otros fármacos, como los psicoactivos, las hormonas, los antibióticos o los antivirales también puede causar problemas, sin mencionar la contaminación de comprimidos y cápsulas con posibles alérgenos. Se recomienda la limpieza a fondo del equipo de preparación automatizada de dosis y de pastilleros, así como medidas de protección para los operadores [2-4].

Información adicional para pacientes y cuidadores. Los

pacientes que reciben medicamentos a través de sistemas de preparación de dosis requieren información adicional sobre cómo utilizar su pastillero o la información incluida en los medicamentos reetiquetados. Un inconveniente general del reenvasado es que el medicamento se separa del prospecto del paciente, lo que significa que la información que contiene ya no está disponible cuando se necesita. Se aconseja asegurar que dichos pacientes o sus cuidadores tienen acceso a la información que necesitan [8].

a- Tanto la extracción de un medicamento de su envase primario (blister, frasco) como el reenvasado en una bolsa transparente con una nueva etiqueta constituyen un uso fuera de las indicaciones autorizadas porque, a diferencia de la reconstitución de una suspensión oral o inyectable, por ejemplo, ninguno de los procedimientos se describe en la Ficha Técnica del producto ni estaba previsto cuando se autorizó el medicamento. A veces es posible reenvasar un medicamento sin quitar su envase original, por ejemplo, colocando una porción separada de un blister en una bolsa.

Etiquetas: envases medicamentos, etiquetado, etiqueta

Referencias

1. Council of Europe – EDQM “Automated dose dispensing (AAD). Guideline on best practice for the AAD process, and care and safety of patients” 2018: 40 páginas.
2. ARS Provence-Alpes-Côte d’Azur “Guide pour la préparation des doses à administrer (PDA) en Ehpad et autres établissements médico-sociaux” 2017: 15 páginas.
3. Lagrange F “Recommandations de bonnes pratiques en pharmacie automatisée: préparation des doses à administrer des formes orales sèches” *Le Pharmacien hospitalier et clinicien* 2015; (50): 448-455.
4. Pharma Système Qualité “État des lieux de la PDA: valeur ajoutée de la certification ISO 9001 QMS pharma” 1 de mayor de 2017: 44 páginas.
5. Schmitt E “La présentation unitaire des médicaments destinés aux établissements hospitaliers. Cahier des charges, aspects techniques, septembre 1984” *Le Pharmacien hospitalier* 1984; (79): 5 páginas.
6. “Circulaire n° 666 du 30 janvier 1986 relative à la mise en application des pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier” 30 de enero de 1986: 8 páginas.
7. FDA “Expiration dating of unit-dose repackaged solid oral form drug products: compliance policy guide” Agosto 2017: 7 páginas.
8. Prescrire Rédaction “Savoir où trouver une notice sur internet et identifier la dernière version”. www.prescrire.org, actualizado en 2019.

Integralidad y universalidad de la atención farmacéutica en tiempos de judicialización de la atención en salud

(Comprehensiveness and universality of the pharmaceutical assistance in times of judicialization of health care)

Nunes Lopes LM, Lopes Coelho T, Domingues Diniz S, Gurgel de Andrade EI.

Saúde e Sociedade [online]. 2019; 28 (2):124-131. ISSN 1984-0470. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902019180642>

<https://scielosp.org/article/sausoc/2019.v28n2/124-131/en/#>

Resumen

La Ley no. 12.401/2011 y el Decreto no. 7.508/2011 se celebran, entre otras razones, por introducir nuevas reglas en la política de atención farmacéutica que podrían optimizar la judicialización de la atención en salud en Brasil. Este estudio tiene como objetivo analizar los efectos del acceso universal a la atención farmacéutica integral que establecen estas legislaciones considerando la judicialización del acceso a los medicamentos en el estado de Minas Gerais entre 1999 y 2009. Este es un estudio

retrospectivo que analiza las disputas legales diferidas contra Minas Gerais durante ese periodo. Si el Poder Judicial hubiera normalizado y respetado los criterios establecidos en 2011 durante este intervalo, entre el 68,84% y el 85,77% de los medicamentos judicializados en Minas Gerais habrían sido rechazados. Sin embargo, a pesar de tener la posibilidad de racionalizar la judicialización, las legislaciones no parecen haber influido en las decisiones judiciales de forma permanente.

Los actos legislativos Ley 12.401/2011 y Decreto 7.508/2011, delimitan tanto el alcance de la integralidad del derecho a la salud en Brasil, reorientando la forma en que los servicios y productos deberían ser incorporados al sistema público de salud, como las condiciones para el acceso universal y equitativo a la atención farmacéutica. Se anunciaron con el propósito de contribuir a las dinámicas de la judicialización de la atención en salud.

La Ley 12.401/2011 definió que la atención terapéutica integral incluye la "dispensación de medicamentos y productos de interés para la atención en salud, cuya prescripción está de acuerdo con las pautas definidas en el protocolo clínico terapéutico".

Por su parte, el Decreto no. 7.508/2011, describió los elementos que en conjunto se presuponen para el acceso universal e igualitario a la atención farmacéutica, entre otras disposiciones,

La aclaración de los parámetros sobre la organización de la política de salud pública y los principios del Sistema Nacional de Salud de Brasil, lograda a través de estos actos legislativos, en teoría garantizaría una mayor racionalización de las actividades judiciales en salud. El estudio busca aportar al análisis de si estas normas efectivamente logran su propósito.

Etiquetas: Judicialización de la salud; Atención farmacéutica; Sistema Nacional de Salud de Brasil; Política de salud

Uso de medicamentos por estudiantes universitarios agotados (*Use of medication in university students with Burnout*)

Assuncao H, Maroco J.

*Psic., Saúde & Doenças [online]. 2020; 21(1):15-21. ISSN 1645-0086. <http://dx.doi.org/10.15309/20psd210104>
http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1645-00862020000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=en*

Artículo en portugués, traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Estudiar para los exámenes, entregar tareas y cumplir con las fechas límite genera demandas cognitivas significativas para los estudiantes de educación superior. El objetivo de este estudio fue analizar la asociación entre el compromiso académico, el agotamiento y el apoyo social en el uso de medicamentos entre los estudiantes de educación superior en Portugal. Para ello, recolectamos datos de 1.067 estudiantes de educación superior (65% mujeres; edad promedio = 23 años). Los datos se recopilaron en línea a través de las redes sociales. Descubrimos que uno de cada tres estudiantes universitarios tomaba medicamentos para mejorar el desempeño durante sus estudios.

El objetivo principal de la medicación era tratar los síntomas de ansiedad (uno de cada seis), los problemas de rendimiento cognitivo (uno de cada siete), problemas de sueño (uno de cada catorce) y síntomas de depresión (uno de cada veintidós). El agotamiento, el compromiso académico y el apoyo social fueron predictores significativos del uso de medicamentos entre los estudiantes universitarios. Los resultados de este estudio son útiles en la implementación de acciones preventivas y programas de intervención para los estudiantes universitarios portugueses.

Etiquetas: Estudiantes universitarios; Medicamentos; Agotamiento; Compromiso académico; Apoyo social.

Circulación de información sobre medicamentos y otras sustancias para aumentar el rendimiento cognitivo: un estudio de un blog brasileño (2015-2017)

Pereira de Castro B, Reis Brandão E

Salud Colectiva. 2020;16: e2514. | ISSN 1669-2381 | EISSN 1851-82. <https://doi.org/10.18294/sc.2020.2514>
<http://revistas.unla.edu.ar/saludcolectiva/article/view/2514>

Resumen

Al observar los procesos de (bio)medicalización y farmacologización de la sociedad, este artículo aborda los medicamentos que han sido utilizados por individuos sanos para aumentar sus dimensiones cognitivas, como el estado de alerta, la memoria y la concentración. Las llamadas "drogas inteligentes" o "drogas nootrópicas" se han extendido entre los jóvenes a través de Internet. La circulación de información sobre tales drogas se analiza desde un blog brasileño llamado Cerebro Turbinado, sobre el que se realizó una investigación documental basada en el material publicado en el blog entre 2015 y 2017, de

acceso público. La investigación adopta marcos teóricos y metodológicos de las ciencias sociales, junto a una perspectiva antropológica. Los resultados muestran que el blog actúa como un medio para la difusión del conocimiento biomédico entre el público lego y muestra la producción de nuevas formas de subjetividad al revelar los significados que se atribuyen a tales sustancias en los procesos de socialización.

Etiquetas: Medicalización, Internet, Nootrópicos, Refuerzo Biomédico, Brasil

Entrevistas

Joan-Ramon Laporte: ‘No hay que tratar el virus, de la forma que sea, hay que tratar al paciente’

Vilaweb, 10 de mayo de 2020

<https://www.vilaweb.cat/noticies/entrevista-joan-ramon-laporte-medicament-coronavirus/>

Traducido por Salud y Fármacos

Entrevista al profesor emérito de farmacología de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) sobre los fármacos que se están estudiando para tratar el Covid-19

¿Qué podría costar un fármaco para curar el Covid-19? ¿Se puede impedir que le otorguen una patente y lucre el sector privado? ¿Hay algún medicamento eficaz? En la actual crisis del COVID-19, estas preguntas son recurrentes. Conversamos con Joan-Ramon Laporte (Barcelona, 1948), profesor emérito de Farmacología de la UAB y vocal de la Fundación Instituto Catalán de Farmacología en busca de posibles respuestas.

-Empecemos con un medicamento que estos días ha acaparado mucha atención mediática, el remdesivir. Tras el estudio de los Institutos de Salud de EE UU (NIH), la OMS lo ha calificado como ‘rayo de esperanza’. ¿Qué os parece?

-La OMS? Vaya, sí que están bajos de moral [risas]. Las noticias sobre el remdesivir son una montaña rusa. Un día son buenas y al día siguiente es lo contrario. Esto suele ocurrir con los medicamentos nuevos cuando se someten a ensayos clínicos.

- ¿Por qué?

-Los ensayos tienen objetivos muy precisos y, por tanto, se diseñan con una intencionalidad concreta. Por ejemplo, se define qué tipo de paciente debe participar, si debe estar grave o no, si solo debe tener Covid u otras patologías ... Todas estas cosas explican las diferencias entre estudios que utilizan el mismo fármaco. Con remdesivir, hasta ahora sólo ha habido un estudio positivo, este que mencioné de los NIH y que tanta propaganda ha hecho la administración de Donald Trump.

-También han participado hospitales catalanes.

-Sí, pero esto no te garantiza nada. La participación de un hospital en un gran ensayo de una multinacional se reduce a reclutar pacientes. Es decir, lo que la ley dice que es un investigador, en realidad no es investigador, es un mensajero del laboratorio que busca pacientes para el ensayo. El que los pacientes sean catalanes o franceses no afecta.

- ¿Qué le parece que se hayan divulgado los datos preliminares después de que la OMS filtrara el resultado de un estudio chino que cuestionaba la utilidad del remdesivir?

-Cada uno lo puede interpretar como quiera [risas].

-Y como lo interpreta Ud?

-Cuando se hizo el anuncio, el presidente Trump ya hacía días que no hacía conferencias de prensa porque en la última había recomendado inyectarse lejía. El anuncio lo hizo Anthony Fauci, que aparte de ser un científico prestigioso, es el director de uno de los Institutos de los NIH y, por tanto, cumple órdenes de la Casa Blanca. No puedo descartar, en una administración tan loca, que le mandaran poner una cortina de humo.

- ¿Qué quiere decir?

-Este señor se presentó más como un promotor, un vendedor ambulante o un charlatán que como un científico. Él no presentó los datos de un ensayo clínico, salió con un resumen de diapositivas de PowerPoint donde había datos preliminares y no contrastados. Sólo dio el resultado de la variable principal, que el remdesivir podría acortar la duración de la enfermedad, y al final añadió: “ah, por cierto, también parece que reduce la mortalidad. Pero este no era el objeto del ensayo”.

-Pero la gente dirá que esto es una buena noticia.

-Aparentemente es una buena noticia, pero ahora mismo no es más que una hipótesis. El ensayo no pretendía responder esa pregunta. La diana se coloca en un punto determinado de la pared. Si tiras un dardo y termina en otro lugar, no tienes el derecho de dibujar una diana alrededor y decir que has acertado. Por lo tanto, si construyes un ensayo clínico para ver si el remdesivir acorta la enfermedad, no me salgas con datos preliminares diciendo que se muere menos gente.

- ¿Qué confianza le merecen estos resultados preliminares?

-De momento poca, y cada día que pasa me merecen menos. El anuncio se hizo el viernes pasado y aún no se ha divulgado información detallada sobre los efectos indeseados que ha causado el fármaco. Por lo tanto, esto no es ninguna noticia, quizás lo será en algún momento, pero ahora es publicidad de Gilead, sin lugar a dudas, y también del Departamento de Salud de Estados Unidos, que después de lo de la lejía debía aparentar seriedad.

-Bloomberg ha publicado que un tratamiento de diez días con remdesivir, como el utilizado en el ensayo, podría costar unos US\$4.500.

-Es mucho dinero. Pero ahora mismo no sabemos el valor real del remdesivir. No digo que el remdesivir no sirva para nada, digo que aún no sabemos si sirve para algo. Ya es bastante complicado hablar del precio de un fármaco cuando sabes el valor terapéutico, imagínate si no lo sabes.

-Gilead ya está sacando rédito en la bolsa.

-Las farmacéuticas multinacionales cada día están más preocupadas por los beneficios financieros de sus capitales en lugar de por la investigación de nuevos fármacos.

-Me anima mucho todo esto me está diciendo

-No es nada nuevo, yo hace muchos años que lo denuncio [risas]. Sucede que ahora estamos frente a una enfermedad seria, y nos hacemos más preguntas y lo encontramos preocupante.

-Repasar el historial de Gilead y ver historias como la del Tamiflu hace sufrir un poco.

-El Tamiflu fue un auténtico fiasco como fármaco, pero un negocio muy lucrativo. De todos modos, no es el único fármaco de la cartera de Gilead que ha llamado la atención. En 2013 comenzó a comercializar el sofosbuvir, un antiviral de nombre comercial Sovaldi, que sirve para curar la hepatitis C. ¿Sabe qué precio le pusieron a un tratamiento de doce semanas con una pastilla diaria?

-Dígame.

-US\$84.000 dólares. El problema del negocio es que el sofosbuvir cura, y la industria farmacéutica prefiere fármacos que ni curan ni matan, sino que te controlan la enfermedad. Por lo tanto, US\$4.500 para tratar el Covid con remdesivir es mucho dinero, pero las farmacéuticas prefieren venderte fármacos que tienes que tomar cada día, tales como pastillas para el colesterol. El negocio no dura diez días o doce semanas, dura años.

-Como se puede garantizar que el medicamento o la vacuna contra el actual coronavirus sea accesible para todo el mundo?

-Primero, debemos generar conciencia y movilización social en contra de la especulación con la salud y la vida del ser humano. Lo que quizás hasta ahora ha sido muy moderado porque jugábamos con el colesterol, la osteoporosis ... Jugábamos con cosas que no son enfermedades, pero ahora ya no. Ahora tenemos una amenaza real y buscamos medicamentos y vacunas que salven vidas. Y esto debe ser de propiedad pública, no hay otra salida. El 80% de la financiación de este tipo de investigaciones es con fondos públicos, por lo tanto, deben ofrecer un retorno a la sociedad. Pero eso no es todo.

- ¿Qué más?

- La movilización política y social también debe ir acompañada con otras acciones como las que hace la Coalición para las Innovaciones en Preparación para las Epidemias (CEPI, en inglés), que es una fundación público-privada con sede en Oslo, que se dedica a financiar los proyectos más prometedores sobre la Covid-19. Si lo dejamos todo en manos privadas, nos engañarán seguro. Si hay resultados, se necesitan mecanismos para exigir un retorno. Y esto, en este país, no ha sido siempre así.

- ¿Qué quiere decir?

-Aquí se han dado dinero público para crear centros de investigación y para atraer investigadores que vivían en Estados Unidos con la excusa de que se devolvían los cerebros que se habían fugado. Pero esta gente no venía sola, bajo el brazo llevaban su proyecto de Amgen, Biogen o de cualquier otra biotecnológica. Y ¡nadie preguntaba nada! Esto no puede ser. El Departamento de Salud, en la época de Marina Geli, llegó a poner 400 millones en proyectos de investigación, que no han aportado nada a la sociedad.

-Se querían colgar la medalla de repatriar cerebros. Pero si repasamos la que llegó a costar ...

-Volvamos al coronavirus. ¿Qué opina de este esfuerzo internacional que ha encabezado la Comisión Europea y que ha recaudado más de 7.400 millones de euros para hacer investigación?

-Supongo que quien más ponga más se aprovechará de las posibles patentes y, por tanto, más barato le saldrá la vacuna o el fármaco. Alemania y Francia pusieron unos 500 millones y España 125 ... Pero esto sólo es una inversión, no es garantía de nada. La vacuna se puede acabar descubriendo en China o lo puede hacer una empresa norteamericana.

- De hecho, Estados Unidos, China, Rusia e India no hicieron ninguna aportación.

-Tienen sus propios proyectos.

-Antes hemos hablado de precios, pero ¿cuánto se puede tardar en fabricar un medicamento para que esté disponible a escala mundial?

-Si se demuestra que un medicamento protegido por patente, sea el remdesivir o cualquier otro, es eficaz, quiero creer que no se respetará esta patente. De hecho, estoy seguro de que en la India o donde sea se empezará a fabricar un genérico a precio de coste. Y entonces en la Unión Europea tendremos un reto político para ver si los estados compran el fármaco con patente o bien se decantan por el genérico o, incluso se lanzan a fabricarlo, porque es completamente factible. El Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC), que es el tratado internacional que regula las patentes de los medicamentos, dice muy claramente, desde la revisión que se hizo en la conferencia de Doha (2001), que en caso de emergencia sanitaria los gobiernos pueden otorgar una licencia obligatoria. Es decir, los gobiernos pueden encargar a un fabricante de genéricos que fabrique el medicamento a un precio de coste más un beneficio aceptable y normal.

-¿Y eso a que equivaldría?

-Podrían ser unas decenas de dólares, como mucho, unos pocos cientos. En el caso del sofosbuvir, un grupo de la Universidad de Liverpool calculó que el precio de coste oscilaba entre los 80 y 100 dólares, mientras que Gilead, como he dicho, lo sacó al mercado por 84.000.

- Qué margen ...

-El mejor de todo es que el medicamento no lo descubrió Gilead, sino una compañía más pequeña, también estadounidense, que se llamaba Pharmasset. El jefe de esta compañía explicó que el desarrollo del sofosbuvir, aunque era difícil de calcular, le había costado entre US\$50 y 80 millones. Pues bien, Gilead, para comprar el medicamento, compró toda la empresa por US\$11.200 millones. Sólo en el primer trimestre del año siguiente, facturó US\$14.000 millones con sofosbuvir. Teniendo en cuenta que el precio de fabricación es muy bajo, en un trimestre recuperó la inversión.

-Hemos hablado mucho del remdesivir, pero ¿qué me puede decir de la hidroxiclороquina?

-Todavía no ha demostrado en los ensayos clínicos que tiene una eficacia demostrada y, sin embargo, la han incluido en los protocolos de tratamiento de muchos hospitales de Cataluña. Esto me preocupa.

- ¿Lo puede explicar más?

- Os pondré un ejemplo que he vivido de cerca. Hace poco, ingresaron una amiga mía en un hospital porque había tenido un ictus, pero en la historia clínica pusieron que era un caso sospechoso de Covid-19 y le pautaron hidroxiclороquina. Esta amiga, por el hecho de haber tenido un ictus, tiene una enfermedad cardiovascular y el corazón delicado, por tanto, la hidroxiclороquina está completamente contraindicada porque la puede matar. Y sin embargo, se la dieron.

-Podría ser un error humano puntual.

-Poner medicamentos en protocolos de tratamiento, fuera de los ensayos clínicos, que no tienen eficacia demostrada, es un crimen. Toda la historia de la farmacología demuestra que, cuando se ha hecho, ha habido más muertes que vidas salvadas. Y eso pasa ahora mismo en Cataluña. Aparte de que pueda ser

efectiva o no, la hidroxicloroquina es peligrosa y no está desprovista de efectos indeseados. Y por lo tanto, antes de utilizarla, hay que saber si puede servir de algo.

– En una entrevista con VilaWeb, el doctor Bonaventura Clotet decía que era un fármaco seguro.

– La hidroxicloroquina, y más si se administra con el antibiótico azitromicina, que también se ha incluido en algunos protocolos, puede alargar el intervalo QT y causar una arritmia ventricular mortal, una muerte súbita. Esto es un desastre. Insisto, antes de administrar hidroxicloroquina y azitromicina, se debe demostrar en ensayos clínicos que son eficaces. No se debe tratar el virus como sea, se debe tratar al paciente. Primum non nocere, primero no hacer daño, luego ya curaremos.

-Y ¿no será demasiado tarde?

-Hay que ir probando hasta que se encuentra la manera. Se ha hecho siempre con todas las enfermedades, pero respetando el método científico. El problema es que ahora hay esta preocupación general por la Covid, y cualquier estudio o cualquier dato preliminar se convierte en noticia. Y no, esto sólo son gotas en una mar inmensa.

-Algunos investigadores se escudan en la urgencia del momento para divulgar datos preliminares de sus estudios.

-Me parece una falta de ética. Que lo haga un político nos parece mal, pero que lo haga un médico o un hospital, es horrible. Esto revela un problema que no es de ahora, de la pandemia, sino que es de hace tiempo. Aquí en nuestro país es algo flagrante. Tenemos un par de hospitales que cada día se esfuerzan por salir en los medios de comunicación explicándonos que tienen algo nuevo para el cáncer o para cualquier cosa que le preocupa a la gente.

– ¿Qué hospitales?

– Te los puedes imaginar. Los grandes, vaya. Es todo un mecanismo perverso. Tienen unas personas pagadas para sacar cada día noticias en la prensa. Vamos así. Los contratan para mejorar el prestigio y la imagen del hospital. Esta es una manera de pervertir la ciencia, la investigación y la atención médica. Esta gente, quiero decir los departamentos de comunicación de los hospitales, por definición, mienten o al menos deforman la realidad. No nos cuentan nunca una mala noticia de su hospital. No nos dirán cuántas personas han muerto por un efecto indeseado o por un error médico.

Etiquetas: Laporte, Covid, remdesivir, Unión Europea, hidroxicloroquina

Según el CEO de Merck, el entusiasmo por la posible vacuna para el Covid 19 no ayuda. Ken Frazier habla sobre la vacuna contra el Covid-19

Entrevista en la Facultad de Empresariales de la Universidad de Harvard,

<https://hbswk.hbs.edu/item/merck-ceo-ken-frazier-speaks-about-a-covid-cure-racism-and-why-leaders-need-to-walk-the-talk>

Salud y Fármacos traduce solo una parte de la entrevista

Ken Frazier, como presidente y CEO del principal productor de vacunas del mundo, el gigante farmacéutico Merck & Co., tiene uno de los puestos más importantes en las empresas globales.

Neeley: Está dirigiendo una empresa en un momento en que todos piensan que la forma de erradicar este virus mortal, COVID-19, es a través de las vacunas. Y hay muchas iniciativas

Frazier: 160 programas diferentes.

Neeley: 160. ¿Qué se necesita para encontrar una vacuna confiable? ¿Qué puedes decir ... ¿Podrías ayudarme a entender qué se necesita?

Frazier: Bueno, antes que nada, lleva mucho tiempo. Creo que el récord de la vacuna más rápida jamás lanzada al mercado lo tiene Merck con la vacuna contra las paperas. Tomó cerca de cuatro años. Nuestra vacuna más reciente para el Ébola tomó cinco años y medio. ¿Y por qué se tarda tanto? En primer lugar, hay que hacer una evaluación científica rigurosa. Y en este caso ni siquiera entendemos el virus en sí o cómo el virus afecta al sistema inmune. Empezamos por ahí. Comenzamos con una proteína de pico (spike protein) como antígeno. Lo que esperamos poder hacer con estos diferentes enfoques es crear una vacuna que podamos estudiar rápidamente, que sea segura, efectiva y duradera. Esos son tres temas diferentes. Nadie sabe con certeza si alguno de estos programas de vacunas producirá una vacuna como esa. Lo que más me preocupa es que el público está tan hambriento, tan desesperado por volver a la normalidad, que nos empuja a hacer las cosas cada vez más rápido. Pero en definitiva, si va a usar una vacuna en miles de millones de personas, es mejor que sepa qué hace esa vacuna.

Neeley: Esta idea de confiable y segura y probada en humanos, en personas.

Frazier: Sí. En grandes cantidades de personas.

Neeley: En gran cantidad de personas.

Frazier: Sí. En el pasado, hemos tenido muchos ejemplos de vacunas que han estimulado el sistema inmunitario, pero que en última instancia no confieren protección. Y desafortunadamente, hay casos en que estimuló el sistema inmunitario y no solo no confirió protección, sino que también ayudó al virus a invadir la célula porque era incompleta, en términos de sus propiedades inmunogénicas. Tenemos que ser muy cuidadosos.

Déjame darte algunos datos. En el último cuarto de siglo, a nivel mundial, solo se han introducido siete vacunas verdaderamente nuevas en la práctica clínica. Cuando digo nueva, eso significa que fueron efectivas contra un patógeno para el que previamente no había habido vacuna. Son solo siete en el último cuarto de siglo, Merck tiene cuatro, el resto del mundo tiene tres. No quiero presumir. Y hay muchas cosas en las que hemos estado trabajando desde los años ochenta. Intentamos vacunarnos contra el VIH desde la década de 1980 y no hemos tenido éxito.

Neeley: Entonces, ¿dónde nos deja esto?

Frazier: Permítame comenzar diciendo: **Creo que cuando la gente le dice al público que habrá una vacuna para fines de 2020, por ejemplo, le hacen un mal servicio al público.** Creo que, en definitiva, lo que no queremos es producir una vacuna rápidamente y no ser científicamente rigurosos. Lo hemos visto

en el pasado, por ejemplo, con la gripe porcina, que la vacuna hizo más daño que bien. No tenemos mucha experiencia de introducción rápida de vacunas en medio de una pandemia. Hay que tener eso en mente.

El segundo punto que creo que es muy importante es que **cuando les decimos a las personas que la vacuna está a punto de llegar, permitimos que los políticos digan al público que no haga las cosas que el público debe hacer**, como usar las molestas máscaras. ¿De acuerdo? Estábamos tan mal preparados para esta pandemia, que esto no tiene ninguna gracia a muchos niveles.

Me enteré del virus a mediados de enero más o menos, pero afortunadamente nuestros investigadores que se dedican a la vigilancia de enfermedades lo sabían antes. Así que los científicos lo sabían antes, pero en términos generales, nos hemos preparado muy mal para vigilar la enfermedad y para tener el tipo de equipo de protección que necesitamos tener. Para tener el tipo de pruebas y poder hacer el rastreo que necesitamos. Ampliar nuestros centros de cuidados críticos que se vieron abrumados de inmediato. Y en este momento, es fundamental que las personas comprendan que, si bien esperamos tener una vacuna, ahora tienen que protegerse contra la propagación de este virus mediante una buena higiene, el uso de su máscara, el distanciamiento social, etc.

Neeley: Entonces, en este momento, la mejor manera de protegernos a nosotros mismos y a los demás es a través de nuestros comportamientos

Frazier: Sí, sin dudas.

Neeley: Esto también es una pandemia global, la escala y el alcance de lo que está sucediendo es alucinante para mí. Y requiere una solución global para que podamos reabrir la economía global. ¿Cuáles son las barreras para distribuir, producir y fabricar vacunas confiables al mundo?

Frazier: Entonces, en realidad, estás tocando algo que, en mi opinión, es un desafío más grande que el desafío científico de

encontrar una vacuna segura y efectiva. Por ejemplo, Merck regala un medicamento llamado Mectizan para la oncocercosis o ceguera de los ríos. Esa es una píldora por persona por año. Y descubrimos que es realmente difícil lograr que llegue hasta las zonas más remotas donde hay personas que realmente la necesitan. ¿Verdad? Entonces diría que hay dos grandes problemas con respecto a la distribución global. En primer lugar, estamos viviendo en una época de ultranacionalismo donde los países quieren acaparar lo que esté disponible y decir: "Voy a usarlo primero en mi propia población", en lugar de usarlo primero en las poblaciones de todo el mundo, que corren el mayor riesgo.

El segundo problema está relacionado con la fabricación a escala. En este momento hay 7.500 millones de personas en el planeta. Y nunca hemos tenido una vacuna que se haya utilizado en una población tan grande. Por lo tanto, incluso si tiene una vacuna, ampliar su fabricación hasta llegar a estas cantidades, y además tener la capacidad para distribuirla, especialmente en aquellas regiones del mundo donde las personas no pueden pagar la vacuna, en las zonas más recónditas, el desafío es aún mayor. Eso va a ser un gran problema para nosotros. Entonces, con lo que nosotros estamos comprometidos es con un acceso amplio, equitativo y asequible, pero eso mucho.

Neeley: ¿Qué significa eso?

Frazier: **Significa que no importa en qué parte del mundo Ud. se encuentre, debe tener acceso a esta vacuna porque es una pandemia mundial. Y mi opinión es que, a menos que todos estemos a salvo, ninguno de nosotros está a salvo.** Quiero decir, cuando piensas en el mundo en el que vivimos con el cambio climático, con la alteración del ecosistema, con las poblaciones moviéndose de la forma en que lo hacen, siendo la movilidad humana como es, esta pandemia es solo la primera de muchas que posiblemente vamos a experimentar como especie, porque esas condiciones solo van a empeorar en el futuro.

Etiquetas: Covid, vacunas

Prescripción

Cambios principales en la actualización de fármacos de 2020

Prescrire International, 2020; 29 (212): • 53

Traducido por Salud y Fármacos

Prescrire actualiza, todos los años, la revisión de los fármacos a evitar. Algunos fármacos se añaden a la lista, mientras que otros se eliminan esperando el resultado de la reevaluación de su balance riesgo-beneficio. En otros casos, la compañía farmacéutica o una autoridad sanitaria decidió retirar el fármaco del mercado, o los nuevos datos muestran que su balance riesgo-beneficio ya no es claramente desfavorable en todas sus indicaciones. En este artículo describimos las diferencias principales entre las listas de fármacos a evitar de 2020 y 2019 (Ver la traducción de *Revue Prescrire* 2019; 39 (429):131-141 en *Boletín Fármacos: Uso Apropiado de Medicamentos, 2020; 23(1)* bajo Investigaciones: Hacia una mejor atención a los pacientes: fármacos a evitar en 2019).

Fármacos retirados del mercado francés. Un fármaco incluido en la lista de fármacos a evitar de *Prescrire* de 2019 ya no se comercializa en Francia: mefenesina, un relajante muscular. La Agencia Francesa de Productos Sanitarios retiró la autorización de comercialización para los productos que contienen este fármaco a mediados de 2019 debido a su balance riesgo-beneficio desfavorable. Sin embargo, lo dejamos en nuestra lista de fármacos a evitar, ya que todavía se comercializa como tratamiento tópico en Bélgica, por ejemplo.

Gliflozinas: balance riesgo-beneficio desfavorable en diabetes tipo 2, pero bajo revisión en diabetes tipo 1. Con los datos de 2019, los fármacos hipoglucemiantes pertenecientes a la clase de las gliflozinas (inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2) presentan un balance riesgo-beneficio desfavorable en la diabetes tipo 2 (*Prescrire Int* n.º 211). Las gliflozinas

comercializadas actualmente en Europa son canagliflozina (en monoterapia o en combinación con metformina), dapagliflozina (en monoterapia o en combinación con metformina o saxagliptina), empagliflozina (en monoterapia o en combinación con metformina o linagliptina) y ertugliflozina (*Rev Prescrire* n.º 434). Sin embargo, no incluimos las gliflozinas en nuestra lista de fármacos a evitar de 2020 porque dapagliflozina se ha autorizado para su uso en la diabetes tipo 1 y nuestro análisis de su balance riesgo-beneficio para esta indicación está en curso.

Selexipag se eliminó de la lista de fármacos a evitar a la luz de los nuevos datos. Selexipag, un agonista del receptor de la prostaciclina vía oral, autorizado para la hipertensión arterial pulmonar, se ha suprimido de la lista de fármacos a evitar del año 2020. Se había añadido a nuestra lista de fármacos a evitar en 2018 porque se observó una mortalidad excesiva en el ensayo clínico principal en el que se basó su permiso de comercialización. Se eliminó de la lista en 2019 mientras *Prescrire* reevaluaba su balance riesgo-beneficio. Tras nuestra revisión de los datos más recientes, selexipag no se ha incluido en nuestra lista de 2020, a pesar de que su balance riesgo-beneficio es muy incierto y de que no se ha descartado el riesgo de acelerar el fallecimiento de ciertos pacientes durante los primeros meses de tratamiento (*Rev Prescrire* n.º 433).

Fármacos añadidos a la lista de “fármacos a evitar”: alfa-amilasa, diosmectita y otras arcillas medicinales, Ginkgo biloba, etc. Doce fármacos se añadieron en el 2020 a la lista de fármacos a evitar, por presentar efectos adversos desproporcionados comparado con su eficacia o con la gravedad de la indicación clínica para la que habían sido autorizados. Son: alfa-amilasa, aprobado para el dolor de garganta; Ginkgo biloba autorizado para el deterioro cognitivo en pacientes de edad avanzada; naftidrofurilo para la claudicación intermitente asociada a la enfermedad arterial periférica; pentosano polisulfato oral para el síndrome de dolor vesical; pentoxiverina para la tos; el AINE tenoxicam; y la xilometazolina, un descongestionante nasofaríngeo disponible en varios países europeos; las arcillas medicinales atapulgita (comercializada sola y en preparados de múltiples ingredientes), diosmectita, hidrotalcita, montmorillonita (comercializada sola y en preparados de múltiples ingredientes) y caolinita (un componente de preparados de múltiples ingredientes) están autorizadas para tratar diversos trastornos intestinales, incluyendo diarrea, pero deberían evitarse debido a la contaminación por plomo.

Etiquetas: fármacos, no usar, retiros del mercado

Nuevos fármacos contra el cáncer: demasiadas incógnitas

Revue Prescrire 2019; 39 (432):693

Traducido por Salud y Fármacos

Ausencia persistente de datos sobre el beneficio de los nuevos fármacos en la supervivencia.

Esperamos mucho de los nuevos fármacos contra el cáncer: que prolonguen y mejoren la calidad de vida de los pacientes. ¿Pero cuál es la realidad?

Un estudio ha demostrado que en Europa, entre 2009 y 2013, de las 68 indicaciones oncológicas correspondientes a 48 fármacos

autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés), 44 se habían autorizado sin ninguna prueba de beneficio en la supervivencia. Para 42 indicaciones, aproximadamente 3 años después de su comercialización, aún no había evidencias de mejora, ni en la duración ni en la calidad de vida [1]. Un nuevo estudio, de colaboración entre varias autoridades sanitarias austriacas, amplió el análisis a 102 fármacos contra el cáncer comercializados en Europa entre enero de 2009 y mayo de 2015 [2]. En el momento de otorgar el permiso de comercialización no había información sobre su impacto en la supervivencia para 38 de estos fármacos, y para 5 fármacos incluso se documentó una reducción en la supervivencia. Para 38 de estos fármacos, después de al menos tres años desde su aprobación, se habían desarrollado 27 nuevos ensayos. Solo se observó un beneficio en la supervivencia para 14 de estos fármacos [2].

Este estudio confirma los resultados de muchos otros estudios [3]. En EE UU, se realizó un estudio sobre 54 fármacos oncológicos autorizados por la FDA entre 2008 y 2012 [4]. 36 de los 54 fármacos se autorizaron sin ninguna evidencia de que mejoraran la supervivencia, incluyendo los 15 fármacos autorizados a través de un procedimiento acelerado. Tras aproximadamente 4 años de seguimiento, solo cinco de los 36 fármacos habían demostrado prolongar la supervivencia en un ensayo. Los ensayos no mostraron que 18 fármacos mejoraran la supervivencia, y aún se desconoce el efecto sobre la supervivencia general de 13 fármacos [4]. Los autores del equipo austriaco opinan que se deben retirar los fármacos oncológicos que no han demostrado aportar ningún beneficio en la supervivencia varios años después de recibir el permiso de comercialización [2]. ¿Se ha tenido en cuenta su opinión? En abril de 2019, la EMA retiró oficialmente el olaratumab por este motivo [5]. Dado que este fármaco se retiró por su falta de eficacia, ¿debería convertirse en el primero de una serie larga! Se debe alentar a la EMA a seguir este camino, protegiendo así la salud y los presupuestos de salud. Sin embargo, lo más importante es exigir una evaluación más sólida de los fármacos antes de autorizar su comercialización. De esta forma, se evitaría exponer a los pacientes a los efectos adversos de fármacos sin valor, así como el despilfarro de recursos públicos a través de gastos injustificados.

Referencias

1. Davis C et al. “Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approval 2009-2013” *BMJ* 2017; 359: 13 páginas.
2. Grössmann N et al. “Monitoring evidence on overall survival benefits of anticancer drugs approved by the European Medicines Agency between 2009 and 2015” *Eur J Cancer* 2019; (110): 1-7.
3. Prescrire Editorial Staff “New cancer drugs: poorly evaluated, not very effective” *Prescrire Int* 2018; 27 (193): 115.
4. Kim C and Prasad V “Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals” *JAMA Intern Med* 2015; 175 (12): 1992-1994.
5. European Medicines Agency “EMA recommends withdrawal of marketing authorisation for cancer medicine Lartruvo” 26 abril de 2019: 3 páginas.

Etiquetas: cancer, anticancerígenos, efectividad

Esteroides. Los esteroides en útero se asocian a trastornos mentales infantiles: estos hallazgos ayudan a informar las opciones terapéuticas que tiene la madre durante el embarazo (*In utero steroids tied to childhood mental disorders— Findings may help inform choices about mom's treatment during pregnancy*)

Elizabeth Hlavinka

MedPage Today 19 de mayo de 2020

<https://www.medpagetoday.com/obgyn/pregnancy/86560>

Traducido por Salud y Fármacos

Según un estudio que analizó un registro finlandés, la exposición prenatal a los corticosteroides se asoció con mayores tasas de trastornos mentales y del comportamiento en la infancia.

Katri Räikkönen, PhD, de la Universidad de Helsinki, y sus colegas informaron que entre 670.097 niños, aquellos cuyas madres utilizaron corticosteroides durante el embarazo tuvieron un riesgo moderadamente más alto de desarrollar un trastorno mental o conductual durante la primera infancia que los niños no expuestos (razón ajustada de riesgo 1,33, IC 95% 1,26-1,41, $P < 0,001$).

Los autores, utilizando esa misma población, analizaron los datos de 241.621 pares de hermanos, y de acuerdo a su publicación en JAMA los hijos cuyas madres habían consumido corticosteroides durante el embarazo también tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar trastornos mentales o conductuales, frente a sus hermanos que no habían estado expuestos (HR 1,38, IC 95% 1,21-1,58, $P < 0,001$), escribieron en JAMA.

Al restringir el análisis a los recién nacidos a término, el riesgo fue significativamente mayor para los niños expuestos frente a los no expuestos (HR 1,47, IC 95% 1,36-1,69, $P < 0,001$), pero no entre los niños prematuros (HR 1,00, IC 95% 0,92- 1,09, $P = 0,97$), agregaron.

Juntos, estos hallazgos sugieren que "los factores de confusión no medibles de tipo familiar no explican estas asociaciones", y que los corticosteroides "podrían no presentar un riesgo de trastornos mentales y conductuales independiente de las complicaciones y enfermedades relacionadas con el parto prematuro", escribieron Räikkönen y sus colegas. "El riesgo asociado con la exposición al tratamiento parecía ser comparable en magnitud al riesgo de covariables clave, como el tabaquismo materno durante el embarazo".

Sara B. DeMauro, MD, de la Universidad de Pennsylvania en Filadelfia, en una editorial publicada junto al artículo señaló que el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda considerar el tratamiento con corticosteroides prenatales en las mujeres con amenaza de parto prematuro tardío y en las mujeres que se someten a cesárea electiva a término, lo que se traduce en más del 10% de los nacimientos.

DeMauro agregó que estudios anteriores han demostrado que la exposición prenatal a los corticosteroides se asocia al desarrollo fetal, y tiene impacto posterior en los sistemas cardiovascular, metabólico, endocrino y neurológico.

Sin embargo, la investigación también ha sugerido que los "eventos anormales del embarazo que llevan a los médicos a administrar esteroides predisponen a los niños expuestos a resultados cognitivos adversos, posiblemente a través de vías similares de programación fetal", comentó DeMauro.

Es importante destacar que, en este estudio, menos del 40% de los niños prematuros estuvieron expuestos a corticosteroides prenatales y los autores no informaron cuántos bebés nacieron muy prematuros (<32 semanas), lo que aumenta la posibilidad de que los bebés que más necesitaban este tratamiento no lo hubieran recibido, dijo DeMauro.

Por otro lado, entre los bebés que fueron expuestos y dieron a luz a término (<45%), los "beneficios menores a corto plazo podrían haber sido superados por los riesgos significativos a largo plazo", escribió.

"Aunque los beneficios de esta terapia superan los riesgos en los bebés más vulnerables, esto podría no ser cierto para todos los bebés", concluyó. "Es posible que haya que reconsiderar las recomendaciones de administrar esta terapia a poblaciones más amplias de mujeres embarazadas hasta que se disponga de datos de seguridad suficientes, particularmente entre los bebés más maduros".

Para este estudio, los investigadores vincularon los datos de registro de niños nacidos entre 2006 y 2017 en Finlandia que sobrevivieron el primer año de vida. El registro de nacimientos no incluyó datos sobre el número o el momento del embarazo en que se administraron los tratamientos, aunque hasta 2009 las directrices nacionales finlandesas recomendaban dos dosis de 12 mg de betametasona administradas con 24 horas de diferencia hasta las 34 semanas, y hasta las 34 semanas y 6 días después de 2009.

Se hizo un análisis controlando los datos según las características de los bebés, como el año de nacimiento, el ingreso en la UCI neonatal, el peso y la edad gestacional, así como las características maternas (tipo de parto, tabaquismo, diabetes gestacional y trastornos de salud mental).

En total, 14.868 niños (46,1% mujeres) estuvieron expuestos a corticosteroides en el útero, de los cuales 6.730 (45,27%) nacieron a término. En contraste, 655.229 niños (48,9% mujeres) no estuvieron expuestos, de los cuales 96,88% nacieron a término. Se dio seguimiento a la cohorte durante una mediana de 5,8 años.

En general, la incidencia de cualquier trastorno mental y conductual fue significativamente mayor en la cohorte expuesta al tratamiento que en la cohorte no expuesta (12,01% vs 6,45%; IC 95% 5,04% -6,19%, $P < 0,001$), y en los niños nacidos a término. (8,89% vs 6,31%; IC 95% 1,92% -3,29%, $P < 0,001$), informaron los autores.

Aunque el riesgo no fue significativamente diferente en la cohorte de recién nacidos prematuros, la incidencia de diagnóstico de trastornos mentales o del comportamiento fue significativamente mayor entre los niños prematuros expuestos que entre los no expuestos (14,59% vs 10,71%; IC 95% 2,95% -4,87% , $P < 0,001$), agregaron.

Los trastornos mentales o del comportamiento fueron diagnosticados una mediana de 1,4 años antes en los niños expuestos que, en los niños no expuestos, agregaron.

En toda la cohorte y cuando el análisis se restringió a niños nacidos a término, la exposición a corticosteroides se asoció con déficit de atención-hiperactividad o trastornos de conducta, trastornos emocionales y trastornos del sueño, entre otros, aunque "estos hallazgos deben considerarse como exploratorios por la posibilidad de error tipo I", señalaron los autores.

Además de la falta de datos sobre el momento de la exposición y la dosis de corticosteroides, y de los diagnósticos de trastornos mentales realizados en atención primaria, "no se pueden descartar los factores de confusión residual", informaron los autores. La generalización de los datos del estudio es limitada porque la muestra es solo de población finlandesa, agregaron.

Conflictos de Interés. El estudio fue financiado por la Academia de Finlandia, la Comisión Europea, la Fundación para la Investigación Pediátrica, la Fundación Signe y Ane Gyllenberg, la Fundación Novo Nordisk, la Fundación Sigrid Juselius y la Fundación Juho Vainio.

Räikkönen y sus coautores, así como DeMauro, no revelaron relaciones relevantes con la industria.

Referencias

[Räikkönen K, et al "Associations between maternal antenatal corticosteroid treatment and mental and behavioral disorders in children" JAMA 2020; 323\(19\): 1924-1933.](#)

[DeMauro S "Antenatal corticosteroids -- too much of a good thing?" JAMA 2020; 323\(19\): 1910-1912.](#)

Etiquetas: esteroides, embarazo

Vacuna contra el dengue (Dengvaxia®)

Revue Prescrire 2019;39(433):810

Traducido por Salud y Fármacos

No para su uso a gran escala

Resumen

- El dengue es una infección causada por un virus con cuatro serotipos conocidos. La infección es a menudo asintomática, y generalmente autolimitada. Cuando el individuo se infecta por segunda vez, aumenta el riesgo de que sufra un dengue grave y potencialmente mortal. A finales de 2019, la prevención del dengue se basa principalmente en el control de los mosquitos que transmiten el virus en áreas endémicas (regiones tropicales o subtropicales) y la protección personal contra las picaduras de mosquitos.
- Una vacuna que contiene virus vivos atenuados que expresan antígenos de los cuatro serotipos conocidos del virus del dengue (Dengvaxia, Sanofi Pasteur) ha recibido el permiso de comercialización en la Unión Europea. Su uso está autorizado para personas entre 9 y 45 años que se han infectado previamente con el virus y viven en un área endémica.

- La vacuna contra el dengue no se ha evaluado en residentes en regiones no endémicas o en viajeros que visiten una región endémica. En tres ensayos aleatorizados controlados con placebo que incluyeron a unos 35.000 niños de entre 2 y 16 años que residen en áreas endémicas, la vacuna redujo la incidencia del dengue sintomático, incluyendo las formas graves, durante los dos años posteriores a la primera inyección. Su eficacia aumentó con la edad. Los datos preliminares de seguimiento a largo plazo sugieren que su eficacia disminuye con el tiempo.
- Se observó un aumento de la incidencia de dengue grave en los niños vacunados de 2 a 5 años, y en niños vacunados sin infección previa con uno de los virus del dengue. Sin embargo, a fecha de 2019 no hay un test que sea lo suficientemente simple de realizar y que haya probado tener las características de rendimiento requeridas para identificar de forma rutinaria la infección previa.
- Ningún ensayo ha evaluado el efecto de la vacuna sobre las mediciones de resultados clínicos en adultos entre 18 y 45 años.
- Aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en los ensayos presentaron una reacción en el sitio de inyección. Los efectos adversos sistémicos fueron los observados generalmente con las vacunas: cefalea, fatiga, mialgia, malestar general y reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas.
- Como la vacuna contra el dengue es una vacuna con virus vivos atenuados, las mujeres embarazadas y los pacientes inmunocomprometidos corren el riesgo de desarrollar una infección grave con los virus incluidos en la vacuna.

Calificación: NADA NUEVO

La vacuna contra el dengue redujo la incidencia del dengue, incluyendo las formas graves, en los niños que residen en áreas endémicas. Sin embargo, en 2019, esta vacuna no debe utilizarse para inmunizar masivamente en áreas endémicas, ya que puede incrementar el riesgo de dengue grave en personas que no han sido previamente infectadas por el virus del dengue. No hay un test disponible que sea adecuado para hacer una detección rutinaria, y que se haya comprobado que cumple con las características de desempeño que se requieren para identificar a estos niños. En la práctica, la única población en la que esta vacuna contra el dengue parece que tiene un balance riesgo-beneficio que parece favorable es en los niños con evidencia documentada, es decir que hubieran tenido pruebas serológicas positivas cuando se infectaron previamente. Su eficacia parece disminuir con el tiempo y no se ha evaluado el beneficio de una dosis de refuerzo. En 2019, la prevención del dengue se basa principalmente en el control de vectores en las áreas endémicas y en la protección personal contra las picaduras de mosquitos.

DENGVAXIA® - vacuna contra el dengue, polvo y disolvente para suspensión inyectable subcutánea

- Vacuna tetravalente contra el dengue
- Indicación: "prevención de la enfermedad del dengue causada por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de

9 a 45 años que se han infectado previamente con el virus del dengue y residen en áreas endémicas”. [Procedimiento centralizado de la UE]

- Dosis: “3 inyecciones de una dosis reconstituida (0,5 ml) administrada en intervalos de 6 meses”.

Etiquetas: Dengue, vacuna, Dengvaxia

Desensibilización oral con cacahuets: efectos adversos excesivos

Revue Prescrire 2019; 39(432):743

Traducido por Salud y Fármacos

En 2019 se publicaron los resultados de una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos que evaluaron la desensibilización oral con alérgenos del cacahuete frente a ninguna desensibilización oral, en pacientes con alergia a los cacahuets [1].

Se incluyeron doce ensayos clínicos aleatorizados, con un total aproximado de 1.000 pacientes con una edad media de 8,7 años, que recibieron seguimiento durante una mediana de un año (5,8 años en uno de los ensayos). El criterio de valoración fue el número de eventos alérgicos importantes a alimentos por paciente, sin tener en cuenta las reacciones a las pruebas de provocación de alérgenos realizadas en hospitales.

En comparación con la ausencia de desensibilización oral con cacahuets, la terapia de desensibilización aumentó el riesgo de reacciones alérgicas, incluyendo la anafilaxia (riesgo triplicado del 7% al 21%), y duplicó el uso de adrenalina y los efectos adversos graves (diferencias estadísticamente significativas). Los hallazgos fueron similares independientemente del protocolo de desensibilización utilizado, y ocurrieron tanto durante la terapia de desensibilización inicial como durante la terapia de mantenimiento.

Varios efectos adversos relacionados con procesos alérgicos también fueron más comunes con la desensibilización, en particular trastornos gastrointestinales (vómitos, dolor abdominal, picor de boca y 3 casos de esofagitis eosinofílica, que probablemente fue infradiagnosticada), trastornos cutáneos y mucosos (urticaria, edema, angioedema), trastornos nasales (congestión y rinitis) y trastornos respiratorios (asma).

Sin embargo, los pacientes en los grupos que recibieron la desensibilización oral tuvieron mejores resultados que los otros grupos en las pruebas de tolerancia a los cacahuets, durante las cuales reciben dosis orales estandarizadas progresivas de cacahuets, bajo supervisión hospitalaria.

En la práctica. En pacientes con alergia a los cacahuets, la desensibilización oral aumenta el riesgo de reacciones alérgicas graves posteriores, incluyendo la anafilaxia, en lugar de reducirlas. Las pruebas de tolerancia en el hospital no son lo suficientemente fiables. En ausencia de una alternativa mejor, la prioridad es evitar los alérgenos del cacahuete.

Etiquetas. Cacahuets, maní, alergia

Fuentes

1. Chu DK et al. “Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety” *Lancet* 2019; 393: 2222-2232.

¿Qué Podemos esperar de las vacunas contra el Covid-19?

Salud y Fármacos, 13 de julio de 2020

La buena noticia es que muchos de los que se infectan con Covid-19 son capaces de desarrollar anticuerpos que eliminan la infección, lo que lleva a pensar que es probable que los científicos logren encontrar una vacuna capaz de generar una respuesta inmune. En realidad, se ha afirmado que, habiendo tantas vacunas en investigación, alguna será lo suficientemente eficaz como para que nuestras vidas puedan volver a la normalidad.

Cuando se habla de vacunas exitosas, es fácil imaginar las vacunas con un alto nivel de eficacia y que ofrecen inmunidad de por vida o por largos periodos de tiempo, como las de la poliomielitis, la difteria, el sarampión etc. Sin embargo, en el caso del Covid 19, algunos científicos, incluyendo expertos del NIH y de las mejores universidades de EE UU, han afirmado que no se espera que las vacunas lleguen a ser 100% efectivas, ni que la respuesta inmunitaria dure años. De hecho, la inmunidad que generan los coronavirus del resfriado común se mide en meses.

Una forma de aproximarse a cuánto podría durar la vacuna es ver cuánto dura la inmunidad en las personas que se han infectado, pero eso todavía se desconoce. También podría ocurrir que la vacuna llegase a producir una reacción inmune más duradera que la infección, pero lo más probable es que una vez tengamos una vacuna, necesitemos dosis de recuerdo o revacunaciones periódicas. Astra-Zeneca ha anunciado que su vacuna podría durar un año.

Se ha dicho que lo más probable es que la vacuna para el Covid-19 tenga un comportamiento parecido a la vacuna de la influenza, que alcanza niveles de efectividad del 40-50% y funciona mejor en los niños. Sin embargo, aun cuando su nivel de efectividad no es muy alto, logra disminuir la gravedad de los síntomas de la gripe y previene las complicaciones graves. Según los expertos, si lográramos tener una vacuna que fuera 60% efectiva contra el Covid -19, seguramente disminuiría el número de infecciones, el número de muertes y el número de personas con infecciones graves. Para lograr inmunidad de rebaño, se estima que alrededor del 80% de la población debería generar anticuerpos, ya sea a través de la infección o de la vacuna.

En resumen, tener una vacuna será de gran ayuda, pero no es realista esperar que las primeras vacunas tengan niveles de efectividad muy altos y logre hacer desaparecer las infecciones; además, es probable que haya que renovar la vacunación anualmente.

Etiquetas: vacunas, Covid

Bibliografía

1. Abbasi J. Anthony Fauci, MD, on COVID-19 Vaccines, Schools, and Larry Kramer. *JAMA*. Published online June 08, 2020. doi:10.1001/jama.2020.9222 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767208>

2. Branswell H. The world needs Covid-19 vaccines. It may also be overestimating their power. Statnews, may 22, 2020 <https://www.statnews.com/2020/05/22/the-world-needs-covid-19-vaccines-it-may-also-be-overestimating-their-power/>
3. Nunez E. What will a COVID-19 vaccine look like? Don't expect a cure-all, scientists say. ABC News, 19 de junio de 2020 <https://abcnews.go.com/US/covid-19-vaccine-dont-expect-cure-scientists/story?id=71333281>

Los pacientes de Alzheimer pueden requerir cambios en la dosis de los medicamentos que se les han recetado para otras afecciones. (*Alzheimer's patients may need dosing changes in medicines prescribed for other conditions*)

American Chemical Society, 15 de abril de 2020

<https://www.sciencedaily.com/releases/2020/04/200415133438.htm>

Traducido por Salud y Fármacos

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) a menudo reciben prescripciones de medicamentos para otros problemas de salud, como la diabetes o la hipertensión, en las mismas dosis que aquellos sin demencia. A raíz de los nuevos estudios con ratones que se han publicado en *ACS' Molecular Pharmaceutics* se podría tener que volver a analizar esa práctica. Los hallazgos sugieren que la EA podría alterar la absorción de medicamentos en el tracto digestivo, por lo que es posible que sea necesario ajustar las dosis para estos pacientes.

Debido a que la EA se considera principalmente una enfermedad del sistema nervioso, los científicos se han centrado principalmente en su impacto en la absorción de medicamentos a través de la barrera hematoencefálica (BBB). Su investigación reveló que, en las personas con EA la cantidad y la función de las proteínas que transportan los medicamentos a través del BBB están alteradas. Se ha prestado menos atención a otras barreras biológicas, como el revestimiento del intestino, a través del cual los medicamentos que se administran oralmente pasan al torrente sanguíneo. Sin embargo, los pocos estudios pequeños que se han publicado sobre este tema sugieren que este proceso de absorción puede verse afectado en la EA. Joseph A. Nicolazzo y sus colegas querían saber si estos cambios podrían ocurrir con medicamentos comúnmente recetados a pacientes con EA.

Utilizando ratones que sirven como modelo para la EA, el equipo midió la absorción de compuestos que pasan del intestino delgado al torrente sanguíneo a través de tres mecanismos diferentes. Por ejemplo, los niveles de diazepam en plasma sanguíneo, que transcurre pasivamente a través de las células intestinales para llegar al torrente sanguíneo, fueron similares en los ratones con EA y en los ratones control. Pero los ratones con EA tenían menos valsartán y digoxina en su plasma que los controles. El paso de estos medicamentos a través de las células intestinales está controlado por transportadores que podrían verse interrumpidos por la EA, según una investigación previa del equipo. Estos medicamentos también pueden pasar por los espacios entre las células intestinales, y las muestras de tejido indicaron que estos espacios podrían ser más estrechos en los ratones con EA. Si estos hallazgos se confirman en personas con EA, los investigadores recomiendan revisar los regímenes de dosificación de ciertos medicamentos para garantizar que sus concentraciones plasmáticas permanezcan en el rango apropiado.

Etiquetas: Alzheimer, prescripción

Referencia:

1. Liang Jin, Yijun Pan, Natalie Lan Linh Tran, Leon N. Polychronopoulos, Aparna Warriar, Kim L. R. Brouwer, Joseph A. Nicolazzo. Intestinal Permeability and Oral Absorption of Selected Drugs Are Reduced in a Mouse Model of Familial Alzheimer's Disease. *Molecular Pharmaceutics*, 2020; DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.9b01227](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b01227)

Bioeticista alerta sobre tratamiento de células madres sin probar y sin licencia para Covid-19 (*Bioethicist calls out unproven and unlicensed 'stem cell treatments' for COVID-19*)

Cell Press

Eurekalert, 7 de mayo de 2020 https://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-05/cp-bco050720.php

Traducido por Salud y Fármacos

A medida que la pandemia de COVID-19 entra en su tercer mes, empresas de EE UU están promoviendo terapias sin licencia y terapias no probadas con células madre y productos de exosomas para prevenir o tratar la enfermedad. El 5 de mayo, el bioeticista Leigh Turner describió en Cell Stem Cell, cómo estas compañías están "utilizando la pandemia como una oportunidad para enriquecerse de la esperanza y la desesperación".

"Me preocupa que estafen a las personas que compran estas supuestas 'terapias' para COVID-19", dice Turner (@LeighGTurner), profesor asociado en el Centro de Bioética de la Universidad de Minnesota. "También me preocupa que al recibir productos que no han sido probados adecuadamente sufran lesiones, o renuncien a medidas como el distanciamiento social porque pagaron por un producto que creen que los protegerá de la infección o la enfermedad".

Muchas clínicas de células madre tienen antecedentes de haber vendido intervenciones no probadas y no autorizadas para tratar lesiones y enfermedades que van desde la enfermedad de Alzheimer hasta trastornos pulmonares y lesiones de la médula espinal. Desde que comenzó la pandemia de COVID-19, algunos han anunciado terapias de "refuerzo inmunológico" para tratar el COVID-19 y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que causa la infección con el SARS CoV-2. Estas empresas anuncian intervenciones con células madre y productos a base de exosomas derivados de fuentes como los cordones umbilicales y el líquido amniótico. Turner dice que los medios de comunicación acrílicos han agravado algunas de estas afirmaciones al informar sobre pruebas preliminares y estudios de casos.

Sin embargo, explica Turner que aún no se han realizado ensayos clínicos rigurosos con estos productos de células madre. "Se necesitan ensayos controlados aleatorios para establecer si determinados productos de células madre son seguros y eficaces en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria agudo relacionado con COVID-19",

Turner ha estudiado durante casi una década como las clínicas de células madre de EE UU promueven sus servicios directamente al consumidor. Dice que "Estas empresas tienen una larga historia de afirmar que pueden tratar enfermedades y lesiones

para las que no hay terapias basadas en evidencia". Para averiguar qué estaban promocionando estos negocios, realizó búsquedas en Google utilizando una variedad de términos relacionados con los tratamientos con células madre, COVID-19 y SDRA. También buscó en YouTube videos promocionales hechos por estas clínicas.

"Encontré tantos ejemplos de empresas que venden productos de células madre para COVID-19 que no tenía espacio para describirlos en detalle", "No me sorprendió lo rápido que algunas de estas compañías comenzaron a hacer estas afirmaciones. Para ellos, la pandemia COVID-19 es una oportunidad para generar ingresos".

En el informe, Turner también analiza el papel de las organizaciones médicas y señala que, si bien la mayoría está haciendo un buen trabajo criticando la publicidad engañosa, algunas han estado promoviendo estas intervenciones a pesar de la falta de evidencia científica que respalde su uso.

"Quiero que el público sepa que algunas compañías están tratando de aprovecharse vendiendo supuestos tratamientos que no están respaldados por evidencia creíble", concluye Turner. "También espero que este documento atraiga la atención de los organismos reguladores como la FDA y la Comisión Federal de Comercio (FTC), así como las juntas médicas estatales y las oficinas del fiscal general del estado. La FDA y la FTC han emitido cartas a algunas empresas, pero se necesitan medidas regulatorias adicionales

Referencia

Cell Stem Cell, Turner, L.: "Preying on Public Fears and Anxieties in a Pandemic: Businesses Selling Unproven and Unlicensed 'Stem Cell Treatments' for COVID-19" [https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(20\)30201-0](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(20)30201-0)

Curso de prescripción conservadora (*Conservative Prescribing*)

Institute for Healthcare Improvement

<http://app.ihp.org/lmsspa/#/6cb1c614-884b-43ef-9abd-d90849f183d4/23623716-5063-45d6-a067-758bd4b20f81>

Traducido por Salud y Fármacos

Este curso proporciona una descripción general de la prescripción conservadora, un enfoque que alienta a los profesionales de la salud a hacer preguntas y sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios de un medicamento antes de iniciar o renovar una receta. Al hacer este curso aprenderá cómo recetar medicamentos estratégicamente y, cuando corresponda, recomendar una terapia no farmacológica. Aprenderá a observar los eventos adversos y a considerar sus efectos más amplios y a largo plazo sobre la salud. Finalmente, aprenderá habilidades críticas para crear una agenda compartida con pacientes y familias, y para evaluar datos para mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Objetivos

Después de completar este curso, podrá:

- Definir la prescripción conservadora.

- Interpretar las afirmaciones sobre los riesgos y beneficios de los medicamentos, especialmente los nuevos, basándose en la comprensión de las fortalezas y limitaciones de la evidencia disponible.

- Describir ejemplos históricos y actuales de efectos adversos graves de los medicamentos.

- Aplicar los seis dominios de la prescripción conservadora para optimizar la seguridad y la eficacia de la terapia farmacológica.

Este curso está disponible en inglés en el enlace que aparece en el encabezado.

¿La aspirina diaria puede retrasar la demencia? - El ensayo ASPREE aporta una respuesta decepcionante (*Can Daily Aspirin Slow Dementia? — ASPREE trial has the disappointing answer*)

Judy George

MedPage Today, 25 de marzo de 2020

<https://www.medpagetoday.com/neurology/dementia/85608>

Traducido por Salud y Fármacos

El análisis de los datos del ensayo ASPREE mostró que las dosis bajas de aspirina no redujeron la incidencia de demencia, la probabilidad de enfermedad de Alzheimer o el deterioro cognitivo leve.

Tras una mediana de seguimiento de 4,7 años, el cambio cognitivo entre los adultos mayores que tomaron 100 mg diarios de aspirina no fue significativamente diferente del que experimentaron los que recibieron placebo, informaron Joanne Ryan y Elsdon Storey de la Universidad de Monash en Melbourne, Australia, y coautores.

Los grupos tampoco se diferenciaron por las tasas o trayectorias de cambio cognitivo a lo largo del tiempo, informaron en la revista *Neurology*.

Los hallazgos están en línea con las conclusiones del informe principal de ASPREE, que la aspirina no mostró ningún beneficio en un resultado compuesto de muerte, demencia o discapacidad física persistente, sino un mayor riesgo de hemorragia grave en comparación con el placebo.

"Desafortunadamente, nuestro gran estudio encontró que una dosis baja, diaria de aspirina no proporcionó ningún beneficio a los participantes en el estudio en términos de prevenir la demencia o disminuir el deterioro cognitivo", dijo Ryan en un comunicado.

"Si bien estos resultados son decepcionantes, es posible que la duración de poco menos de cinco años de nuestro estudio no sea suficiente para mostrar los posibles beneficios de la aspirina, por lo que continuaremos analizando sus posibles efectos a más largo plazo, y durante los próximos años seguiremos dando seguimiento a los participantes en el estudio", agregó.

La aspirina tiene propiedades antiinflamatorias y se cree que reduce los eventos vasculares embólicos y trombóticos, dijeron

David Knopman y Ronald Petersen, ambos de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, en una editorial acompañante.

"Es razonable creer que la aspirina, al reducir los infartos cerebrales pequeños o la inflamación, podría preservar la función cognitiva", escribieron. "A pesar de algunas reservas sobre el diseño del ensayo, podemos concluir que ASPREE no apoya el uso de aspirina, en ninguno de sus roles, para el tratamiento preventivo del deterioro cognitivo".

ASPREE fue un ensayo doble ciego, controlado con placebo que involucró a 19.114 adultos con una mediana de 74 años, residentes en Australia y EE UU. Los participantes no tenían enfermedad cardiovascular, discapacidad física o demencia diagnosticada y se asignaron al azar 1: 1 a 100 mg de aspirina o placebo. El ensayo se detuvo tras una mediana de seguimiento de 4,7 años por no aportar ningún beneficio en el compuesto primario de supervivencia libre de discapacidad.

Los investigadores utilizaron el examen de estado mini-mental modificado (Modified Mini-Mental State Examination), la prueba revisada de aprendizaje verbal de Hopkins (Hopkins Verbal Learning Test-Revised), la prueba de modalidades de dígitos y símbolos (Symbol Digit Modalities Test) y la prueba controlada de asociación de palabras orales (Controlled Oral Word Association Test) para evaluar la cognición al inicio y durante el seguimiento, y otras pruebas adicionales en las personas con sospecha de demencia, según el resultado de las pruebas o la historia clínica.

Durante una mediana de 4,7 años, 964 participantes desencadenaron más evaluaciones de demencia. En ese grupo, se adjudicaron 575 casos de demencia, y el 41% se clasificaron como enfermedad de Alzheimer clínicamente probable.

Los grupos se comportaron de forma parecida: en desencadenar una evaluación de demencia (HR 1.03, IC 95% 0.91-1.170), desarrollar una probable enfermedad de Alzheimer (HR 0.96, IC 95% 0.74-1.24) o experimentar un deterioro cognitivo leve (HR 1.12, IC 95% 0,92-1,37).

"El estudio ¿fue lo suficientemente grande y lo suficientemente largo como para detectar los beneficios de la aspirina?" cuestionaron Knopman y Petersen. "Con un tamaño de muestra > 19,000 participantes y un período de seguimiento > 4 años, la falta de detección de beneficios en ASPREE significa que el efecto clínico de la aspirina en la cognición, si existe, debe ser muy pequeño", escribieron.

"Sin embargo, se desconoce el ritmo al que opera el efecto de la aspirina en la enfermedad cerebrovascular. ¿Qué pasa si el efecto de la aspirina tarda una década o más en expresarse? ¿Qué pasa si el riesgo sensible a la aspirina comienza a acumularse durante la edad mediana, mucho antes de que los participantes inscritos en ASPREE empezaran a recibir aspirina? Quizás los ensayos

clínicos aleatorios simplemente no sirven para documentar los beneficios que surgen tan lentamente", continuaron. "Por otro lado, los estudios observacionales que se han publicado no apoyan la afirmación de que la aspirina protege contra la demencia", señalaron.

Dosis más altas de aspirina conllevan riesgos excesivos de hemorragia y complicaciones gastrointestinales, y "una dosis de 100 mg / día puede ser el máximo que se podría administrar de forma segura a las personas asintomáticas durante muchos años", agregaron Knopman y Petersen. "Si bien ASPREE no pudo responder la pregunta conceptual de si alguna dosis de aspirina podría proteger la cognición en los participantes asintomáticos, ASPREE demostró definitivamente que la dosis que se puede administrar a personas asintomáticas no tuvo beneficios cognitivos".

ASPREE tuvo un problema de adherencia; los editorialistas anotaron que más de un tercio del grupo tratado con aspirina había abandonado el medicamento al final del estudio. Los participantes estaban relativamente sanos al inicio del estudio y, en general, podrían haber tenido un menor riesgo de presentar eventos adversos. El ensayo también carecía de diversidad, ya que el 91% de los participantes eran blancos.

Declaraciones de Conflictos de Interés

El estudio fue apoyado por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento, el Instituto Nacional del Cáncer y los Institutos Nacionales de Salud de los EE UU, El Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud de Australia, la Universidad de Monash y la Agencia Victoriana del Cáncer. Bayer, el fabricante del medicamento, proporcionó el medicamento de prueba y el placebo, pero no tuvo otro papel en este ensayo.

Los investigadores informaron relaciones con Bayer AG, Alkahest, NIH, los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid, el Departamento de Defensa, el Departamento de Salud Pública de Illinois, la Asociación de Alzheimer, Amylyx, Eli Lilly, Genentech, Merck, Navidea Biopharmaceuticals, Novartis, Roche y Takeda.

Los editorialistas informaron relaciones con el estudio de la Red de Alzheimer de herencia dominante, Biogen, Lilly Pharmaceuticals, Samus Therapeutics, Third Rock, Alzeca Biosciences, NIH, Roche, Merck, Genentech, Eisai y GE Healthcare.

Etiquetas: aspirina, demencia

Bibliografía

1. Ryan J, et al "Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline" *Neurology* 2020;DOI:10.1212/WNL.0000000000009277.
2. Knopman D, Petersen R "The quest for dementia prevention does not include an aspirin a day" *Neurology* 2020; DOI:10.1212/WNL.0000000000009278.

Farmacia

Los farmacéuticos de hospital no bajan la guardia ante la Covid-19

El Diario Médico, 11 de mayo de 2020

<https://www.diariomedico.com/farmacia/profesion/los-farmacuticos-de-hospital-no-bajan-la-guardia-ante-la-covid-19.html>

José Miguel Ferrari, jefe del Servicio de Farmacia del 12 de Octubre, explica que no han desmantelado los sistemas automatizados de dispensación extra.

El Hospital 12 de Octubre es uno de los grandes centros hospitalarios que están volviendo a la "nueva normalidad", pero sin bajar la guardia y con la ventaja de haberse enfrentado ya a la Covid-19. José Miguel Ferrari, jefe del Servicio de Farmacia del Hospital 12 de Octubre, detalla a CF que la mayor dificultad fue "adaptarse a una situación de la que no teníamos una experiencia previa". Todo ello teniendo de baja a tres farmacéuticos y otros siete de personal técnico de un servicio de 100 personas, contando con administrativos. Ahora afrontan la desescalada sin indicaciones concretas, pero con iniciativas que perduran, como el préstamo de medicamentos entre hospitales ante el desabastecimiento, y con la precaución de no desmantelar lo ya implementado, como los sistemas automatizados de dispensación que pusieron en marcha "de la noche a la mañana" en nueve plantas extra.

"Cada día iban surgiendo cosas nuevas: desde preparar en grandes cantidades las soluciones hidroalcohólicas, hasta que muchos de los medicamentos específicos para esta enfermedad tenían que pedirse centralizadamente al Ministerio de Sanidad, con número de historia de los pacientes, y era un número grande... Es decir, no era la petición habitual del medicamento extranjero, sino pedir para una cantidad muy grande de pacientes", añade Ferrari.

Ante las bajas que tuvieron y la intensidad del trabajo, tuvieron que contratar personal: "Hubo contrataciones extra de personal técnico, no solo para cubrir las bajas, sino también por ese trabajo extra. Por ejemplo, para la reposición de los sistemas automatizados en planta. También tuvimos el apoyo de servicios que habían dejado su actividad, como en rehabilitación, con personal de fisioterapia y logopedia, que se prestaron a trabajar con nosotros; también dos residentes de bioquímica, ya que había bajado mucho la actividad de paciente ambulatorio que venía a extraerse sangre para análisis, así como algún enfermero".

La desescalada

Ferrari comenta que la menor presión asistencia comenzó a notarse en Semana Santa: "A partir del 12 de abril vimos disminuir la intensidad. Los días peores fueron los últimos de marzo y comienzos de abril. La semana del día 12 fue de transición y esas plantas nuevas se han ido cerrando... Hemos bajado la intensidad, pero estaríamos en situación de volver a la situación anterior". De hecho, no se han desmantelado los sistemas automatizados de dispensación que instalaron: "Montamos nueve, a un ritmo de urgencias. No hemos retirado aún esos botiquines, a la espera de ver la evolución; los sistemas están preparados para ponerse en marcha de nuevo si hiciera falta. Los hospitales se volvieron monográficos Covid, y ahora es

cuando se han vuelto a tratar otra serie de patologías", indica, aunque, de cara a la desescalada, señala que específicamente no tienen ninguna indicación.

¿Qué han aprendido con la crisis? Se han organizado mejor para gestionar los stocks de medicamentos ante los desabastecimientos, algo que perdura. "Había fármacos de uso intensivo cuyo reparto estuvo centralizado y del que hubo faltas. Enviamos una lista a la Consejería de Sanidad de Madrid, que montó un sistema para informar del stock diario de que se dispone y nos permite pedir préstamos entre hospitales. En esta situación no hemos tenido necesidad de pedir medicamentos a otra comunidad autónoma ni nos han pedido. Igual en otros hospitales de otra envergadura sí lo han necesitado", apunta.

Dispensación a residentes y a pacientes externos

Esta coordinación entre hospitales es una de las iniciativas que probablemente queden, según Ferrari al igual que la dispensación domiciliar a pacientes externos: "Se había hablado muchas veces de implantar y ha tenido que ser por procedimiento de urgencia y probablemente quede para determinados tipos de pacientes. Ha sido con sistema de envío nuestro o donaciones de servicios altruista de alguna empresa de logística o Protección Civil de algún ayuntamiento. Se han beneficiado pacientes que viven solos y los de particular riesgo, como los oncológicos, inmunodeprimidos (trasplantados o tratamiento con fármacos inmunosupresores)", comenta. Ferrari señala que ha sido ventajoso, dada la dispersión geográfica de los pacientes. "Los hospitales más reducidos tendrán población más cercana, pero este, al ser hospital de referencia teníamos en toda la provincia. Un tercio de los envíos ha sido a pacientes de la periferia", explica. En este sentido, considera que el envío desde el hospital sin contar con la farmacia comunitaria está justificado en estos casos, dado que el hospital no se desentiende del paciente, sino que le hace un seguimiento.

Aparte, han servido medicación a unas seis residencias cercanas: "Ya lo hacíamos, pero a pequeña escala con residentes a los que se les había dado el alta y necesitaban fármacos de uso hospitalario. Ahora ha habido más medicación y más número de pacientes con medicación y lo hacíamos de una manera más continua. Ahí no hacíamos distinciones de pacientes Covid", matiza.

Y no sólo a residencias, sino también a hoteles medicalizados. "Todo ha sido en otro orden de magnitud. Hasta que el hospital de campaña de Ifema fue autónomo para servir medicamentos, todos los pacientes que se derivaban allí tenían que ir con su medicación para 72 o 96 horas y había que prepararlas por paciente... Esto, en una situación en la que cada vez se abrían nuevas plantas", recuerda.

El farmacéutico hospitalario también ha podido realizar algunas funciones desde casa, como la validación de las prescripciones. "Tenemos prescripción electrónica y lo que hacemos es revisar la prescripción del médico. En este caso, había que revisar la medicación para Covid porque había mucho potencial de interacciones o posibles efectos adversos", señala.

A su vez, también podía hacerse desde casa los envíos a la Aemps de los listados de pacientes para que nos enviara el nuevo fármaco. Aparte, había un trabajo físico, de preparar soluciones hidroalcohólicas, reenvasar medicamentos... Ha sido mitad presencial, mitad casa, pero rotatorio... Hacíamos na planificación en esos momentos de reforzar el personal" comenta.

Etiquetas: farmacia hospitalaria, farmaceuticos, Covid

La etiqueta de remdesivir induce a errores (*Remdesivir Labeling leads to errors*)

Bruce Buckley

Pharmacy Practice News PPN, 20 de mayo de 2020

<https://www.pharmacypracticenews.com/Online-First/Article/05-20/Remdesivir-Labeling-Propofol-Confusion-Leads-to-Compounding-Errors-58452>

Traducido por Salud y Fármacos

Según la última edición semanal de las Alerta de Seguridad de Medicamentos para el Cuidado Agudo (Acute Care Medication Safety Alert!) del Instituto de Prácticas para la Medicación Segura (Institute for Safe Medication Practices ISMP) el factor primordial en un error de formulación que resultó en la sobredosis de múltiples pacientes con COVID-19 en un hospital no identificado fueron las etiquetas confusas de los viales de remdesivir.

"Al igual que muchas etiquetas de frascos de medicamentos para investigación", indicaba la alerta ISMP, los viales remdesivir "no estaban claramente etiquetados" y la información estaba "amontonada y con letra pequeña".

La confusión se vio agravada por el hecho de que el hospital, que participaba en un ensayo clínico con el antiviral en investigación de Gilead Sciences para pacientes con COVID-19 grave, almacenaba dos versiones diferentes del medicamento experimental. Una formulación era un polvo liofilizado para inyección, 100 mg, y la segunda era una solución inyectable con un equivalente de 100 mg del medicamento. Sin embargo, el segundo vial tenía una etiqueta de 5 mg / ml, no 100 mg, y la única pista sobre la cantidad real de medicamento que había en el vial era una línea separada en la etiqueta que decía "Contenido: 21,2 ml".

El técnico de farmacia que cometió el error utilizó la segunda formulación para mezclar las dosis. En lugar de seguir el

protocolo estándar de infusión de remdesivir, una dosis de carga de 200 mg (dos viales) seguida de dosis de 100 mg (un vial), el técnico mezcló soluciones de 200 mg para las dosis de carga y posteriores.

El farmacéutico no detectó el error durante el proceso de verificación, y las infusiones se administraron a ocho pacientes. La confusión salió a la luz al final del día durante una reconciliación de inventario del medicamento.

La alerta de ISMP señaló que "no se habían informado reacciones adversas" hasta la fecha de publicación, el 14 de mayo.

Michael R. Cohen, presidente de ISMP, dijo a Pharmacy Practice News que la falta de claridad era "típica de lo que vemos con el etiquetado de medicamentos en investigación", y agregó que los investigadores universitarios de farmacia que realizan estudios de investigación con medicamentos "se quejan de ello amargamente".

Algunos medicamentos, dijo Cohen, "no tienen más que un número de código y no tienen instrucciones. Otros no tienen etiquetas. La caja puede estar etiquetada, pero cuando se abre la caja, los viales no tienen etiquetas de ningún tipo".

Esta no es la primera vez que ISMP plantea el problema. Hace dos años, la organización publicó una serie de dos partes sobre la forma en que los medicamentos en investigación, mal etiquetados, aumentaron el riesgo de errores no detectados y de resultados adversos para los pacientes. "A menudo, durante los estudios, ni siquiera sabemos si se ha cometido un error", dijo Cohen.

Después de que la FDA emitiera una autorización de uso de emergencia (EUA) para que los hospitales la utilizaran en los casos más graves de COVID-19 apareció una tercera versión de la etiqueta de remdesivir. La letra es más grande y el contenido de la etiqueta está mucho más claro.

El Sr. Cohen sugirió que los hospitales que usan las versiones previas de remdesivir en los ensayos clínicos, o incluso en el caso de cualquier medicamento en investigación que tenga etiquetas poco claras o faltantes, adjunten su propia etiqueta auxiliar a los viales, idealmente con un código de barras que pueda escanearse "para funcionar dentro de su sistema".

Etiquetas: remdesivir, etiqueta, etiquetado, error de medicación

Utilización

Un número sin precedentes de países informa tasas preocupantes de resistencia a los antimicrobianos

Comunicado de prensa

OMS, 1 de junio de 2020

<https://www.who.int/es/news-room/detail/01-06-2020-record-number-of-countries-contribute-data-revealing-disturbing-rates-of-antimicrobial-resistance>

Hoy en día un número sin precedentes de países vigila el fenómeno de resistencia a los antibióticos y proporciona

información conexa, lo que constituye un avance fundamental en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo. No obstante, la información que han facilitado apunta a que en un número preocupante de bacterias patógenas cada vez se observa más resistencia a los fármacos que se utilizan para eliminarlas.

«Conforme hemos recopilado más datos científicos, nos hemos percatado con mayor claridad y con creciente preocupación de la velocidad a la que antibióticos fundamentales están dejando de

ser eficaces en todo el mundo», apuntó el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS). «Los datos resaltan la importancia que tiene cuidar los antibióticos con los que contamos, desarrollar nuevos fármacos que nos permitan tratar eficazmente las infecciones, resguardar los avances en materia de salud que conseguimos en el siglo anterior y velar por la consecución de un futuro más seguro».

Desde que en 2018 la OMS publicó el informe del Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia y el Uso de los Antibióticos (GLASS), la participación en la iniciativa ha aumentado exponencialmente. A solo tres años de su creación, el sistema ya cuenta con información proveniente de más de 64 000 sitios de vigilancia y más de 2 millones de pacientes reclutados en 66 países de todo el mundo. En 2018, el número total de sitios de vigilancia ascendía a tan solo 729 en 22 países.

Además, como parte de las actividades de seguimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, más países aportan información relativa al índice para cuantificar la resistencia a los antibióticos que se aprobó recientemente. «El considerable aumento en el número de los países, los centros y los pacientes que abarca el nuevo sistema de vigilancia de resistencia a los antimicrobianos nos pone en una mejor posición para analizar la amenaza emergente para la salud pública que supone la resistencia a los antibióticos», señaló la Dra. Hanan Balkhy, Subdirectora General de la OMS para la Resistencia a los Antimicrobianos.

Las elevadas tasas de resistencia a los antimicrobianos que habitualmente se utilizan para tratar infecciones frecuentes, tales como las infecciones urinarias y algunos tipos de diarrea, ponen de relieve que el mundo está quedándose sin mecanismos eficaces para lidiar con esas enfermedades. Por ejemplo, la tasa de resistencia al ciprofloxacino, un antibiótico que se utiliza habitualmente para tratar las infecciones urinarias, osciló entre el 8,4 % y el 92,9 % en 33 de los países que aportaron información.

A la OMS le preocupa que este curso de acontecimientos empeore aún más debido al uso inadecuado de antibióticos en el transcurso de la pandemia de COVID-19. Los datos científicos apuntan a que solo una pequeña fracción de los pacientes que

presentan esta enfermedad requieren antibióticos para tratar infecciones bacterianas posteriores, y la Organización ha publicado orientaciones en las que desaconseja la administración de tratamiento y profilaxis antibióticos a los pacientes con COVID-19 leve o a los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado que presentan COVID-19 moderada, salvo que existan indicaciones clínicas para hacerlo.

En palabras de la Dra. Balkhy: «Estamos convencidos de que la orientación clara que hemos ofrecido en relación con el uso de antibióticos durante la pandemia de COVID-19 contribuirá a respaldar los esfuerzos que hacen los países para luchar de manera eficaz contra esta enfermedad y prevenir la aparición y el aumento de la resistencia a los antimicrobianos en el contexto de la pandemia».

A la OMS le sigue preocupando la disminución de las inversiones (incluidas las del sector privado) y la falta de innovación en el desarrollo de nuevos antibióticos, dos factores que han socavado los esfuerzos que se realizan para luchar contra las infecciones causadas por microbios farmacorresistentes.

«Debemos reforzar la cooperación y las alianzas en todo el mundo, incluidas las que se celebran entre los sectores público y privado, a fin de otorgar incentivos financieros y no financieros para el desarrollo de antibióticos nuevos e innovadores», añadió la Dra. Balkhy.

En aras de impulsar estas labores, la OMS ha publicado dos documentos en los que figuran perfiles objetivo de producto que tienen por objeto orientar el desarrollo de nuevos fármacos que permitan tratar las cepas resistentes de bacterias que causan infecciones frecuentes y un modelo económico que permite hacer simulaciones de los costos, los riesgos y los hipotéticos beneficios de invertir en el desarrollo de antimicrobianos.

Etiquetas: resistencia antimicrobianos