

Boletín Fármacos: *Prescripción, Farmacia y Utilización*

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



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volumen 25, número 3, agosto 2022



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

Editores

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

Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE. UU
Enrique Muñoz Soler, España

Antonio Ugalde, EE.UU.

María Cristina Latorre, Colombia
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079. ISSN 2833-129X. DOI 10.5281/zenodo.6981842

Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)

Novedades sobre el Covid

Las Vacunas

- Dosis de refuerzo de las vacunas contra la covid-19: eficacia clínica demostrada durante el predominio de la variante delta, sin nuevas señales de seguridad
Rev Prescrire 2022; 31 (235): 69-70 1
- Escepticismo sobre la administración generalizada de refuerzos de la vacuna covid. El Dr. Paul Offit, asesor de la FDA, explica por qué dice que la mayoría de la gente no necesita el refuerzo, incluso con Omicron.
James D. Walsh 3
- Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA limita el uso de la vacuna contra el COVID-19 de Janssen a determinadas personas
FDA, 5 de mayo de 2022 5

Vacunas para Niños y Adolescentes

- Elasomerán (Spikevax) y covid-19 en adolescentes
Rev Prescrire 2022; 31 (236): 97 6
- Tozinamerán (COMIRNATY) y covid-19 en adolescentes
Rev Prescrire 2022; 31 (236): 97 6
- Tozinamerán (Comirnaty) y covid-19 en niños de 5 a 11 años
Rev Prescrire 2022; 31(236): 97 6
- Pfizer y Moderna obtienen la autorización para aplicar su vacuna covid a niños de 6 meses y más
Maryanne Demasi, 20 de junio de 2022 6
- Covid-19: una iniciativa audaz para administrar dosis de recuerdo a los niños de 5 a 11 años
Maryanne Demasi, 19 de mayo de 2022 9
- Asociación entre la administración de vacunas covid-19 durante el embarazo y la incidencia de la infección por el SARS-CoV-2 en los lactantes
Carlsen EØ, Magnus MC, Oakley L, et al. 11

Tratamientos Covid: Terapias Desaconsejadas

- La OMS desaconsejó el uso de dos fármacos contra el covid por falta de evidencia
Yahoo Noticias, 14 de julio de 2022 12
- Eficacia de las intervenciones covid-19 a la luz de las revisiones sistemáticas de Cochrane
Person, Osmar Clayton; Simonian, Amanda Andraus; Puga, Maria Eduarda dos Santos; Atallah, Álvaro Nagib. 12
- Cloroquina o hidroxicloroquina para la prevención y el tratamiento de la covid-19
Singh B, Ryan H, Kredon T et al 13
- Colchicina para la covid-19 que requiere hospitalización: el riesgo no compensa
Rev Prescrire 2022; 31(236): 97 14

Otros Tratamientos Covid

- Molnupiravir para el tratamiento de la covid-19 incipiente sin signos de gravedad: utilidad incierta, incluso en pacientes sin vacunar con riesgo de padecer la enfermedad grave
Rev Prescrire 2022; 31 (235): 65-67 14
- Decisiones regulatorias poco razonadas: el caso del molnupiravir
Salud y Fármacos 17
- Testimonio ante el Comité Asesor de Medicamentos Antimicrobianos de la FDA en relación con la solicitud de autorización de uso de emergencia de molnupiravir para tratar la covid-19
Public Citizen, 10 de noviembre de 2021 18

Paxlovid para tratar los casos de covid Salud y Fármacos	19
---	----

Innovación

Cambios principales en la actualización de la lista de medicamentos a evitar de 2022 Rev Prescrire 2022; 31 (234): 52	20
Premios Prescrire 2021 para medicamentos Rev Prescrire 2022; 31 (235): 79-82	21
La industria farmacéutica y la falta de innovación Salud y Fármacos	25
Ofatumumab (KESIMPTA) para la esclerosis múltiple Rev Prescrire 2022; 31 (236): 90-91	26
Sofosbuvir (Sovaldi), sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni) para la hepatitis C crónica desde los 3 años Rev Prescrire 2022; 31 (234): 37-38	27
Sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa) para la hepatitis C crónica en niños mayores de 6 años y en adolescentes Rev Prescrire 2022; 31 (234): 38-39	28
Dudas en torno a la efectividad de Vascepa Salud y Fármacos	29

Resistencia Antimicrobiana

Impacto del covid-19 en la resistencia a antimicrobiana en EE UU, Informe especial 2022 Department of Health and Human Services, CDC, 2022.	30
Avanzando en la respuesta global a la resistencia antimicrobiana: Análisis de las iniciativas globales Mirza Alas	31
La UE aprueba su primera lista de antimicrobianos solo para humanos Carmen Torrente	31
La respuesta de todo el sistema a la resistencia a los antibióticos requiere una gobernanza mundial eficaz y sostenible REACT	32
Asociación de las prescripciones inapropiadas de antibióticos a los pacientes ambulatorios con los efectos adversos de los medicamentos y en el gasto en salud Butler AM, Brown DS, Durkin MJ et al	33
Encuesta de prevalencia puntual del uso de antibióticos en hospitales de países latinoamericanos Levy Hará G, Rojas Cortés R, Molina León HF, Dreser Mansilla A.	34
Indicación y prescripción de macrólidos en una población colombiana Valladales-Restrepo LF, CA Constain-Mosquera , MA Hoyos-Guapacha , et al.	34
Uso de linezolid en un hospital de alta complejidad de la Ciudad de Bogotá José Julián López G., Carlos Mauricio Calderón V., Yira Constanza Cortázar C.	35
Reducción drástica del uso excesivo de antibióticos en procedimientos comunes de urología: Cómo lo hicieron Mike Bassett	35
El Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU invierte en la resistencia antimicrobiana Salud y Fármacos	36

Para Prescribir Mejor

Opinión: Los reguladores están aprobando medicamentos sin evidencia clara de que funcionen Till Bruckner	37
La mayoría de las intervenciones para la salud sometidas a revisiones Cochrane no son eficaces, según evidencia de alta calidad: una revisión sistemática y un metaanálisis. Howick J, Koletsi D, Ioannidis JPA, et al .	38

Prescripciones pediátricas ambulatorias en países con economías avanzadas en el siglo XXI: Una revisión sistemática Taine M, Offredo L, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M, Chalumeau M..	38
Nuevas listas y nuevas herramientas tecnológicas sobre medicamentos potencialmente inapropiados para ancianos: una revisión integradora Rodrigues Silva R, Alves Garcia LA, Zanardo Buso AL	39
Regulación de la información sobre la prescripción de medicamentos en América Latina y el Caribe Ramírez-Telles M, Argotti-Rodríguez U.	40
La FDA aprueba más fármacos que no han demostrado eficacia; ¿cuál es el riesgo para los pacientes? Melody Petersen	40
El NICE "no ha escuchado las opiniones de los pacientes" sobre la retirada de medicamentos, afirma un grupo parlamentario The Pharmaceutical Journal, 21 de abril de 2022	43

Los Problemas de Salud Mental y la Prescripción

Revisión de la depresión resistente al tratamiento: Un rayo de esperanza. Halaris A, Sohl E, Whitham EA	44
Esketamina nasal, ejemplo de medicamento superfluo. Marín S, Martínez F, Ortiz R, Pellín MC, Pol E.	45
Dependencia compleja y persistente a las benzodiazepinas – Cuando la deprescripción de benzodiazepinas sale mal. Punto de vista. Peng L, Meeks TW, Blazes CK	63
Psicofármacos que matan y denegación organizada Peter C. Gøtzsche	65
Corrupción de la industria en la revisión sistemática de antipsicóticos inyectables Richard Sears	66
La esquizofrenia no solo se cura con medicamentos Cangas AJ	67
TDAH: La medicación por sí sola no mejora el aprendizaje de los niños en el aula, según una nueva investigación William E Pelham	67
Exceso de prescripción de metilfenidato a los niños en Francia Serge Cannasse	69
La telemedicina y la prescripción de medicamentos para la salud mental Salud y Fármacos	70

El Cannabis Medicinal

El tratamiento con cannabidiol no es efectivo para el dolor artrítico Worst Pills, Best Pills Newsletter marzo 2022	71
Cannabidiol en epilepsia resistente a fármacos Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (Conetec)	73
Uso terapéutico del cannabis: Riesgos, beneficios y legalidad Bankhead, C	74

Prescripción Apropriada

Un experto de Public Citizen insta a no aprobar el tramadol intravenoso para el alivio del dolor Public Citizen, 15 de febrero de 2021	76
Interrupción de tramadol después del uso prolongado Rev Prescrire 2022; 31 (235): 77	76

El Alzheimer y el aducanumab (Aduhelm) Salud y Fármacos	77
Viscosuplementación para la artrosis de rodilla: revisión sistemática y metaanálisis Pereira T V, Jüni P, Saadat P, Xing D, Yao L, Bobos P et al.	77
La OMS recomienda el cabotegravir de acción prolongada para prevenir la infección por el VIH Comunicado de prensa de la OMS, Ginebra 28 de julio de 2022	78
La OMS publica guías actualizadas para la infección por hepatitis C, con nuevas recomendaciones para el tratamiento de adolescentes y niños, con servicios y diagnóstico simplificados WHO, 24 de junio de 2022	79
Urge actualizar la norma técnica de la TBC y que los pacientes accedan a tratamientos eficaces AIS- Perú, 26 de abril de 2022	79
Tratamiento más corto para la tuberculosis no grave en niños africanos e indios. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala C et al.	80
Suplementos de zinc para las cocleovestibulopatías: sinopsis basada en la evidencia Person, Osmar Clayton; Puga, Maria Eduarda dos Santos; Atallah, Álvaro Nagib.	81
Estudio longitudinal sobre el uso de analgésicos y el riesgo de tinnitus persistentes. Curhan SG, Glicksman J, Wang M, Eavey RD, Curhan GC	81
Los antiinflamatorios ¿contribuyen a generar dolor crónico? Salud y Fármacos	82
Tratamiento del dolor lumbar Salud y Fármacos	83
Características de los ensayos clínicos que evalúan los biosimilares en el tratamiento del cáncer: Una Revisión Sistemática y Metaanálisis. Bloomfield D, D'Andrea E, Nagar S, Kesselheim A.	84
Asociación entre el cambio de levotiroxina genérica a genérica y los niveles de tirotropina entre los adultos estadounidenses Brito JP, Deng Y, Ross JS, et al.	85

Farmacia

Señales de bajo costo sobre las percepciones del control de calidad en farmacias: un estudio de clientes simulados para el despacho de anticonceptivos en Bogotá Andía T, Mantilla C, Morales A, Ortiz S, Rodríguez-Lesmes P.	86
Profilaxis previa a la exposición del virus de la inmunodeficiencia humana: oportunidad para implementar un nuevo servicio profesional farmacéutico Foro farmacéutico de las Américas	86
Farmacéuticos brasileños fueron autorizados para prescribir profilaxis antes y después de la exposición al virus de inmunodeficiencia humana Foro farmacéutico de las Américas.	87
Federación Internacional Farmacéutica pone a disposición nuevos recursos para ampliar las funciones de los farmacéuticos en salud mental Federación Internacional Farmacéutica	87
Federación Internacional Farmacéutica apoya la expansión del potencial de los farmacéuticos en la prestación de servicios de atención de la diabetes Federación Internacional Farmacéutica	87
EE UU. Multimillonario Mark Cuban lanza farmacia online para ofrecer medicina genérica a bajo precio El Universo, 21 de junio de 2022	88
Panamá. Irregularidades en la venta de medicamentos en farmacias privadas Miriam Lasso	88
Perú. Para atender necesidades de salud de las poblaciones vulnerables Andina, 11 de junio de 2022	89

Utilización

La vacuna contra el virus del papiloma humano "desenmascara" las lesiones cervicales de tipos no cubiertos por la vacuna M. Alexander Otto	89
Las víctimas de los errores en medicación Frances M. Colón Pratts, Pharm D., CDCES Jixamille Hernández García et al.	90
Los errores médicos en los pacientes con VIH pueden ser "graves" Gina Shaw	90
Uso de medicamentos por los niños de la cohorte de nacimiento de Pelotas (Brasil) de 2015 con edades comprendidas entre los tres meses y los cuatro años. Farías-Antúnez S, Silveira MPT, Domingues MR, Silveira MFD, Bertoldi AD.	91
Uso de antiinflamatorios no esteroideos en los ancianos: una revisión integradora da Silva Oliveira D, Roseno Guimarães I, Amanda Sousa Rêgo M et al.	92
Intoxicación no intencionada por anticatarrales: medicamentos poco útiles y potencialmente tóxicos Colom Gordillo et al.	92
¿Abusamos de los somníferos? María Ángeles Bonmatí Carrión	92
El programa Medicare en 2019, gastó US\$1.800 millones en medicamentos sin beneficios clínicos confirmados Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health	93
Los científicos descubren que los peces de Florida consumen un número alarmante de medicamentos de venta con receta Louise Boyle	94
La mitad de los ríos del mundo están contaminados con medicamentos recetados y de venta libre El Economista, 14 de junio de 2022	94

Novedades sobre el Covid

Las Vacunas

Dosis de refuerzo de las vacunas contra la covid-19: eficacia clínica demostrada durante el predominio de la variante delta, sin nuevas señales de seguridad

Rev Prescrire 2022; 31 (235): 69-70

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: elasomerán, Spikevax, pandemia, ARNm, tozinamerán, Comirnaty, prevención de covid, SARS-CoV-2, variable delta

- A finales de octubre de 2021, la Comisión Europea aprobó que la vacuna *elasomerán* (Spikevax, de Moderna), de ARN mensajero, se use como vacuna de refuerzo contra la covid-19 en personas mayores de 18 años. La dosis de refuerzo autorizada es de 50 microgramos, es decir, la mitad de una dosis si se compara con las vacunas que se administraron en el esquema primario. El intervalo mínimo recomendado entre la última aplicación de la serie primaria y la de refuerzo es de seis meses. ¿Cuáles son los datos principales que apoyaron esta autorización y esta dosis?

La vacunación es una medida importante para prevenir la covid-19 sintomática, especialmente las formas graves de la enfermedad. Los datos han demostrado que, la eficacia de la vacuna contra el SARS-CoV-2 va disminuyendo durante los meses posteriores a la administración de la serie primaria, sobre todo mientras predomina la variante delta [1]. El 25 de noviembre de 2021, la Autoridad de Salud de Francia (HAS) recomendó administrar una dosis de refuerzo —cinco meses después de haber completado el esquema primario— a todos los mayores de 18 años [2] (a). También se recomienda una dosis de refuerzo para los adolescentes de entre 12 y 17 años con factores de riesgo para padecer la enfermedad grave [3]. Para la dosis de refuerzo, se usa una vacuna de ARN mensajero, como *tozinamerán* (Comirnaty), de 30 microgramos de ARN mensajero en 0,3 ml de solución para personas de cualquier edad, o *elasomerán* (Spikevax), de 50 microgramos de ARN mensajero en 0,25 ml de solución (que equivale a la mitad de la dosis que se usó en el esquema primario) para personas mayores de 30 años (b). La HAS también publicó guías sobre los refuerzos que se podrían aplicar a los pacientes que hayan estado infectados por SARS-CoV-2 [4].

Las guías se publicaron antes de que se informara la aparición de la variante ómicron en varios países. Este artículo analiza la eficacia clínica y los efectos adversos más frecuentes de las dosis de refuerzo de las vacunas de ARN mensajero contra la covid-19, según los datos disponibles a finales de noviembre de 2021.

Un ensayo clínico aleatorizado evaluó la eficacia clínica de una dosis de refuerzo, pero sin resultados detallados. El 21 de octubre de 2021, la compañía que comercializa *tozinamerán* anunció los resultados de un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, que evaluó la eficacia clínica de una dosis de refuerzo de esta vacuna en aproximadamente 10.000 personas mayores de 16 años [5]. El 29 de noviembre de 2021, aun no se habían publicado los resultados detallados de este ensayo clínico.

Según un comunicado de prensa de la empresa, la mitad de los participantes en este ensayo clínico eran mayores de 53 años (y aproximadamente una cuarta parte eran mayores de 65). La mitad de los pacientes recibieron una dosis de refuerzo durante los 11 meses después de completar la serie primaria de dos dosis. Cuando se dio seguimiento a la mitad de los participantes por al menos 2,5 meses, cinco pacientes del grupo que recibió el refuerzo habían sido diagnosticados con covid-19 (en todos los casos, ocurrió al menos una semana después de la administración), frente a 109 casos en el grupo placebo. Este comunicado no incluyó información sobre la gravedad de la enfermedad, las tasas de hospitalización o el número de muertes [5].

En el estudio epidemiológico de mayor tamaño, una dosis de refuerzo de tozinamerán parece tener gran eficacia clínica.

Los datos disponibles sobre su eficacia se basan principalmente en los resultados detallados, publicados y revisados por pares de tres estudios israelíes de casos y controles con *tozinamerán*, que se ejecutaron durante un período en que la variante delta era la dominante. En Israel, la campaña de inmunización con el refuerzo comenzó a mediados de julio de 2021, en pacientes inmunocomprometidos. Después se extendió a la población en general: a finales de julio de 2021, cualquier persona mayor de 60 años podía recibirla, y, a finales de agosto de 2021, cualquiera que fuera mayor de 12 años [6-8].

El más grande de estos estudios, que cubrió el período entre el 30 de julio de 2020 y el 23 de septiembre de 2021, utilizó la base de datos de una organización que cubre con un seguro médico a casi la mitad de la población israelí. Evaluó la eficacia de una dosis de refuerzo de *tozinamerán* —administrada más de cinco meses después de haber completado la serie primaria de dos dosis— en personas sin antecedentes documentados de infección por SARS-CoV-2. Este estudio excluyó a personas inmunocomprometidas, y a las que estuvieran confinadas en sus hogares por razones médicas distintas al covid-19 o viviendo en centros de cuidado a largo plazo, y a profesionales de la salud. Se comparó a aproximadamente 730.000 personas que habían recibido el refuerzo con el mismo número de personas en el grupo control, que estaba constituido por personas que habían recibido solo dos dosis de la vacuna más de cinco meses antes, y que tenían las mismas características de edad, sexo, fecha de vacunación primaria, factores de riesgo principales para padecer la enfermedad grave y la cantidad de pruebas de PCR a las que se sometieron [6].

La mitad de los pacientes que se incluyeron en el estudio eran mayores de 52 años, y, en términos generales, se incluyó a la misma cantidad de hombres y mujeres. Aproximadamente un cuarto de la muestra tenía al menos un factor de riesgo de padecer la enfermedad grave, sobre todo obesidad o diabetes tipo

2. Menos del 1% de las mujeres estaban embarazadas. Después de una mediana de seguimiento de solo 20 días tras la dosis de refuerzo, las muertes relacionadas con la covid-19 que ocurrieron al menos siete días después de la dosis de refuerzo parecieron ser 80% menos (intervalo de confianza de 95% [IC95%] 59%-97%) que en el grupo de control que había recibido solo dos dosis de la vacuna. El riesgo de padecer covid grave pareció ser 90% más bajo (IC95 82%-97%). El riesgo de hospitalización pareció ser 93% más bajo (IC95 88%-97%). El riesgo de infección por SARS-CoV-2 pareció ser 90% más bajo (IC95 87%-90%), aunque el hecho de que los pacientes que recibieron una dosis de refuerzo se sometieron a menos pruebas de RT-PCR disminuye la solidez de esta evidencia [5].

El análisis de subgrupo basado en la edad no detectó una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de hospitalización de personas menores de 40 años en comparación con los grupos de personas mayores. El riesgo fue menor en este grupo de edad, incluso sin una dosis de refuerzo: solo un paciente que había recibido el refuerzo fue hospitalizado, frente a seis hospitalizaciones en el grupo de control [6]. No hay resultados disponibles que analicen el efecto de la dosis de refuerzo sobre el riesgo de padecer la enfermedad grave en pacientes de 40-49, de 50-59 y de 60-69 años.

Niveles similares de eficacia en otros estudios epidemiológicos. En los otros dos estudios israelíes de casos y controles, que se ejecutaron de manera similar al descrito anteriormente, el riesgo de infección por SARS-CoV-2 pareció ser 90% más bajo durante un período de 12 a 70 días después del refuerzo, a pesar de las limitaciones del estudio por no haberse realizado pruebas de PCR de manera sistemática [7,8]. Uno de estos estudios, que solo incluyó a pacientes mayores de 60 años, reveló que una dosis de refuerzo se asocia a una reducción similar del riesgo de padecer covid-19 grave, al igual que en el estudio previamente descrito [8].

Un estudio británico de casos y controles, financiado por Public Health England, descubrió un nivel de eficacia similar contra la covid-19, incluyendo a pacientes que habían recibido el refuerzo después de una serie primaria con la vacuna *ChAdOx1-S* (Vaxzevria) [9].

Nuestra revisión bibliográfica de finales de noviembre de 2021 no identificó resultados detallados de estudios que evaluaran la eficacia clínica de una dosis de refuerzo de *elasomerán* en la población general.

Hasta el 18 de noviembre de 2021, la HAS no había identificado información sobre evaluaciones de la eficacia clínica de una dosis de refuerzo en pacientes que ya habían estado infectados por SARS-CoV-2 [4].

Solo se tienen datos a muy corto plazo de los efectos adversos de una dosis de refuerzo. Los principales efectos adversos conocidos de las vacunas contra la covid-19 de ARN mensajero incluyen: reacciones locales y sistémicas, que son frecuentes durante los días posteriores a la vacunación; reacciones de hipersensibilidad; parálisis facial; hipertensión; arritmias cardíacas; y, en casos muy raros, pericarditis y miocarditis [10]. Sin embargo, la miocarditis es más frecuente en personas jóvenes, en hombres, después de la segunda dosis, y con

elasomerán (en dosis de 100 microgramos de ARN mensajero) más que con *tozinamerán* [11,12].

Un estudio realizado en EE UU analizó la incidencia de efectos adversos a dosis de refuerzo de una vacuna de ARN mensajero contra la covid-19, administradas entre agosto y septiembre de 2021, durante los siete días posteriores a la administración de la dosis. El estudio incluyó a aproximadamente 22.000 personas, en su mayoría adultos, quienes informaron el efecto adverso de manera espontánea. Las reacciones locales ocurrieron en casi el 70% de las personas que recibieron *tozinamerán*, frente al 80% de los que recibieron *elasomerán*; las reacciones sistémicas ocurrieron en aproximadamente el 65% de las personas que recibieron *tozinamerán*, frente al 75% con *elasomerán*. En general, la incidencia de estos efectos adversos era similar a lo que se observó después de la segunda dosis de la serie primaria [13]. El refuerzo de *elasomerán* que se usó durante el estudio contenía 100 microgramos de ARN mensajero [14]. Con los resultados de este estudio, es imposible evaluar el riesgo de efectos adversos graves de las dosis de refuerzo contra la covid-19, sobre todo porque el período de seguimiento fue demasiado corto.

La Agencia francesa de Productos para la Salud (ANSM) publicó los datos de farmacovigilancia (obtenidos en Francia hasta el 11 de noviembre de 2021) relacionados con las dosis de refuerzo de ARN mensajero contra la covid-19, principalmente en personas mayores de 65 años. No se identificaron efectos adversos nuevos en las personas que recibieron tres dosis de la vacuna [15]. Según los datos de la base de datos británica de farmacovigilancia, disponibles el 17 de noviembre de 2021 —que se basan en aproximadamente 8.700 informes de *tozinamerán* y 740 de *elasomerán*—, no se identificaron señales de seguridad específicas relacionadas con las dosis de refuerzo [16]. Sin embargo, estos datos provienen de una cantidad más baja de vacunas administradas, en comparación con los datos disponibles para evaluar la incidencia de efectos adversos relacionados con la serie primaria, sobre todo en los grupos de edad más jóvenes.

En la práctica, basándose en los datos disponibles a finales de noviembre de 2021, un refuerzo de la vacuna contra la covid-19, mientras la variante delta era la predominante, resultó en menos casos de enfermedad grave, y no se identificaron señales de seguridad nuevas. A finales de noviembre de 2021, un conjunto importante de datos parece indicar que una dosis de refuerzo de *tozinamerán*, administrada más de seis meses después de completar la serie primaria, disminuye el riesgo de enfermedad grave y de hospitalización y muerte. Su eficacia se evidencia principalmente en pacientes mayores de 70 años. Una dosis de refuerzo parece reducir significativamente estos riesgos en las semanas posteriores, pero no garantiza una protección completa de la infección por las diferentes variantes del SARS-CoV-2. Además, se desconoce si una dosis de refuerzo puede provocar una reducción constante de la transmisión del virus. La utilidad de una dosis de refuerzo para los menores de 50 años es más difícil de determinar, porque su riesgo de padecer la enfermedad grave es mucho más bajo. Los efectos adversos que se informaron después de una dosis de refuerzo no parecen ser muy diferentes a los que se informaron después de la serie primaria de vacunación, pero se tienen muy pocos datos de las personas más jóvenes. Hay menos datos disponibles sobre las dos dosis diferentes de *elasomerán* en comparación con

tozinamerán, por lo que hay más incertidumbre sobre sus riesgos y beneficios. A finales de noviembre de 2021, las prioridades seguían siendo vacunar a los adultos que aún no habían sido vacunados y seguir con medidas como el distanciamiento social, la higiene de manos, la higiene respiratoria y el uso de mascarillas.

Notas

a- A principios de 2022, el intervalo se redujo a tres meses.

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff "Covid-19 vaccine booster dose: great uncertainty over its value in the general population" *Prescrire Int* 2021; **30** (231): 258.
2. HAS "Covid-19: un rappel recommandé pour les 18 ans et plus dès 5 mois après la primo-vaccination" Press release, 25 November 2021: 5 pages.
3. HAS "Avis n° 2021.0081/AC/SESPEV du 18 novembre 2021 du collège de la Haute autorité de santé relatif à la pertinence d'une extension de la population éligible à une dose de rappel" 18 November 2021: 15 pages.
4. HAS "Avis n° 2021.0082/AC/SESPEV du 18 novembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la pertinence d'un rappel chez les sujets avec antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 vaccinés par une dose de vaccin contre la Covid-19, et chez les sujets infectés après une primovaccination complète ou incomplète" 19 November 2021: 11 pages.
5. Pfizer "Pfizer and BioNTech announce phase 3 trial data showing high efficacy of a booster dose of their COVID-19 vaccine" Press release, 21 October 2021: 11 pages.
6. Barda N et al. "Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study" *Lancet* 2021; online: 8 pages.
7. Saciuk Y et al. "Effectiveness of a third dose of BNT162b2 mRNA vaccine" *J Infect Dis* 2021; online: 4 pages.
8. Bar-On YM et al. "Protection of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 in Israel" *N Engl J Med* 2021; **385** (15): 1393-1400.
9. Andrews N et al. "Effectiveness of BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms in England: test negative case-control study" 15 November 2021: 15 pages. www.medrxiv.org accessed 29 November 2021.
10. Prescrire Editorial Staff "Known adverse effects of messenger RNA covid-19 vaccines as of mid-2021" *Prescrire Int* 2021; **30** (231): 264-265.
11. Prescrire Editorial Staff "Update on myocarditis linked to the covid-19 messenger RNA vaccines tozinameran (Comirnaty®) and elasmomeran (Spikevax®)" *Prescrire Int* 2022; **31** (234): 44-45.
12. Le Vu S et al. "Association entre les vaccins covid-19 à ARN messenger et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. Étude à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS)" 8 November 2021. www.epi-phare.fr accessed 29 November 2021: 27 pages.
13. Hause AM et al. "Safety monitoring of an additional dose of COVID-19 vaccine. United States, August 12-September 19, 2021" *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; **70** (39): 1379-1384.
14. Moderna "Important prescribing information. Moderna COVID-19 vaccine. Booster dose volume (0.25 ml) and vial presentation" 20 October 2021; www.fda.gov: 2 pages.
15. ANSM "Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins covid-19. Données du 29/10/2021 au 11/11/2021" 19 November 2021: 19 pages.
16. MHRA "Coronavirus vaccines. Summary of Yellow Card reporting" 26 November 2021: 22 pages.

Escepticismo sobre la administración generalizada de refuerzos de la vacuna covid. El Dr. Paul Offit, asesor de la FDA, explica por qué dice que la mayoría de la gente no necesita el refuerzo, incluso con Omicron. (*A Skeptic's Case Against Boosting Everyone FDA advisor Dr. Paul Offit on why he says another shot for most people is unnecessary, even with Omicron.*)

James D. Walsh

Intelligencer, 15 de diciembre de 2022

<https://nymag.com/intelligencer/2021/12/omicron-dr-paul-offit-is-skeptical-of-boosters-for-all.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: pandemia, variable delta, variable ómicron, eludir las vacunas, Offit, riesgo de covid grave, ARNm, células de memoria inmunológica, las células T, anticuerpos neutralizantes

El 29 de noviembre, pocos días después de que los científicos sudafricanos publicaran su primer informe sobre la variante Ómicron, los CDC pidieron que todos los adultos recibieran una dosis de refuerzo de las vacunas contra la covid. La decisión se basó en los primeros datos disponibles sobre Ómicron, que permitían visualizar la capacidad de la variante para debilitar la protección que confieren las vacunas y la infección previa, lo que acarrearía mayor transmisibilidad.

Pero no todos estuvieron de acuerdo. El Dr. Paul Offit, profesor de pediatría del Hospital Infantil de Filadelfia y miembro del comité asesor de vacunas de la FDA, no apoyó la idea de generalizar la administración de refuerzos en las reuniones del comité que se celebraron en septiembre y octubre, cuando la agencia autorizó los refuerzos para todos los adultos. El mismo día en que los CDC confirmaron su recomendación, Offit apareció como coautor de un artículo de opinión publicado en el

Washington Post con dos ex altos funcionarios de la oficina de investigación de vacunas de la FDA que, al parecer, dimitieron en otoño de 2021, en parte por su oposición a que la FDA autorizara refuerzos para todos. El trío escribió que estaba a favor de los refuerzos para las personas en alto riesgo de padecer la enfermedad grave y para las que pudieran que están en contacto habitual con los más vulnerables, pero expuso un argumento en contra de los refuerzos para todos, escribiendo que el uso de los refuerzos interfería con las campañas de vacunación y que las vacunas seguían siendo extraordinariamente eficaces, incluso contra la variable Ómicron, que estaba empezando a surgir. *Intelligencer* se puso en contacto con Offit para preguntarle por los últimos datos sobre Ómicron y las vacunas.

Usted ha manifestado su oposición a la idea de que los refuerzos de las vacunas ofrezcan una salida a la pandemia. ¿Los últimos datos sobre Omicron han cambiado su opinión? La evidencia disponible indica que dos dosis de una vacuna de ARNm - todos los datos los tiene obviamente Pfizer - protegen contra la enfermedad grave, es decir, el tipo de enfermedad que te hace ir a la consulta médica, al hospital o a la UCI. Y eso es lo

que cabría esperar, dado lo que hemos visto con las otras variantes. La protección contra las enfermedades graves está mediada por las células de memoria inmunológica, las células T. Aunque las proteínas del pico del virus se desplazan y mutan, las células T se conservan. Así que estamos viendo exactamente lo que se esperaría.

Creo que lo que es diferente con Ómicron es que el vacunado está tan bien protegido contra la enfermedad leve. Así que la pregunta es: ¿Qué obtienes con el refuerzo? Te otorga una mejor protección contra las enfermedades leves. Pero entonces la pregunta es: ¿Por cuánto tiempo? A diferencia de la protección contra las enfermedades graves, que está mediada por células de memoria de larga duración, la protección contra las enfermedades leves está mediada por anticuerpos neutralizantes, que no son tan longevos.

Entonces, ¿por qué hay tanta gente que insiste en recomendar o exigir refuerzos para todo el mundo?

Creo que donde nos sedujeron fue con los ensayos de fase III de hace un año. Cuando Pfizer y Moderna realizaron esos ensayos de fase III, descubrieron que la protección contra la enfermedad leve era del 95%. Eso es alto. La razón por la que era alta es porque se trataba de ensayos de tres meses, por lo que todos los participantes habían recibido recientemente sus segundas dosis. Eso no iba a durar. La gente empezó a hablar de refuerzos cuando vieron que la inmunidad iba disminuyendo, aunque era lo que se esperaba: se desvanecía la inmunidad contra las enfermedades leves o las infecciones asintomáticas, pero la protección contra las enfermedades graves se mantenía.

No me opongo a las dosis de refuerzo. Lo que creo que tenemos que dejar más claro es por qué estamos administrándolas. No cabe duda de que es útil reforzar a las personas mayores o a las que viven en centros de atención a largo plazo. La cuestión es que si decimos que las personas jóvenes y sanas necesitan una dosis de refuerzo, como acabamos de hacer, creo que debemos explicar al público estadounidense que mayoritariamente estamos obteniendo prevención contra una enfermedad leve, y que podría no ser duradera. Con toda probabilidad, incluso después de una tercera dosis, los anticuerpos acabarán desapareciendo.

Domo ya he dicho, la pregunta es ¿durante cuánto tiempo? Creo que hemos confundido a la gente sobre lo que significa estar totalmente vacunado. Por un lado, los CDC recomiendan una dosis de refuerzo para todos los mayores de 18 años, lo que fue rechazado dos veces por el comité asesor de vacunas de la FDA y por el comité asesor de los CDC y, por otro lado, los institutos de investigación, las universidades, los colegios y los hospitales tienen ahora la obligación de aplicar tres dosis, mientras que otros tienen la obligación de aplicar dos dosis. Hemos confundido a la gente.

Cualquier reducción de la protección contra las enfermedades leves, extrapolada a toda la población ¿no sería muy gravosa para nuestro sistema hospitalario?

Lo que es una carga para el sistema hospitalario es la gente que no está vacunada. Acabo de hacer una rotación de una semana en el Hospital Infantil de Filadelfia y estuve rotando por la sala de covid. Durante la semana que estuve en el servicio, lo que tenían en común los 17 o 18 niños que admitimos -la mayoría de los cuales tenían más de 5 años, muchos más de 12, un puñado de

los cuales fueron a la UCI- era que ninguno de ellos estaba vacunado. Tampoco lo estaban sus padres y hermanos. ¡Ese es el problema! Podríamos hablar infinitamente de las dosis de refuerzo, o de los anticuerpos monoclonales, o de los antivirales, pero tenemos que encontrar una manera de vacunar a los no vacunados porque ese es el centro de la respuesta a esta pandemia. Son los que propagan este virus, los que generalmente son hospitalizados. Si habla con los que trabajan en hospitales, le dirán lo mismo, y es que reforzar a los vacunados no es la forma de salir de esto.

Usted había expresado cierta preocupación por el "pecado antigénico original", diciendo que algunas personas pueden querer esperar hasta que haya un refuerzo personalizado que se dirija a una variante específica ¿Sigue siendo así?

Tome a alguien que haya recibido dos dosis de vacuna, y que tenga una enfermedad leve, y compárelo con alguien que no haya recibido ninguna vacuna y que tenga una enfermedad leve. La persona vacunada eliminará menos virus durante un periodo de tiempo más corto. Eso se basa en un par de estudios. La pregunta es, ¿cambiará el curso de esta pandemia reforzando a los vacunados? ¿Administrar una tercera dosis a alguien que ya ha recibido dos dosis, disminuirá de manera significativa la propagación y, por lo tanto, la contagiosidad? El CDC tenía una diapositiva sobre esto que decía que estaba por determinar. Veremos si esto tiene un impacto en la comunidad.

Tal vez me equivoque, pero me parece que al hablar constantemente de las dosis de refuerzo no estamos hablando de lo que realmente nos va a sacar de esto: vacunar a todo el mundo. Tal vez sea porque nos hemos rendido, pero no creo que debamos rendirnos. Tengo que creer que hay alguna manera de hacer que esto suceda.

El 50% de los estadounidenses vacunados ya han recibido un refuerzo. Eso es algo así como el 30% de la población estadounidense. Usted ha dicho que hay pruebas de que eso beneficia a la gente desde el punto de vista médico, pero ¿qué hay de los beneficios para la salud pública?

Eso espero. Ya lo veremos. Bueno, supongo que no lo veremos porque no estamos haciendo ningún tipo de experimento controlado sobre esto, sólo estamos haciendo que la gente que ya ha recibido dos dosis reciba una tercera. No es difícil asustar a la gente que ya ha recibido dos dosis para que reciba una tercera, o una quinta dosis. Ya los tenemos. Es el otro grupo el que preocupa. Deberías haber tenido la experiencia que tuve la semana pasada en el hospital. Ningún niño estaba vacunado. Todos podrían haber estado vacunados. Ninguno de esos padres estaba vacunado. Estás viendo cómo suben a los niños a la UCI, los sedan, les ponen un tubo en la tráquea, los conectan a un respirador, los padres lloran. Nadie está vacunado. Es simplemente frustrante.

¿Qué pasa con la gente que está preocupada por el covid largo tras una infección leve?

Dado que Ómicron tiene una serie de mutaciones en el área que se une al receptor, creo que dos dosis de la vacuna de Pfizer no serán tan eficaces para prevenir la enfermedad leve como lo fue contra la Alfa o Delta o las otras variantes, ni siquiera para los que acaben de recibir su segunda dosis. Creo que están menos protegidos contra la enfermedad leve. Algunas personas argumentarían que no quieren sufrir una enfermedad leve porque

pueden desarrollar un covid persistente a largo plazo, o pueden pensar que tienen más probabilidades de desarrollar una infección grave porque Ómicron es más contagioso; ninguna vacuna es 100% eficaz contra las enfermedades graves. Todo esto tiene sentido, pero hay que tener en cuenta que probablemente sólo se está comprando un periodo de tiempo limitado durante el cual se potencian esos anticuerpos y además disminuye el riesgo de infección leve.

El Dr. Fauci señaló que, si no se tratara de una pandemia, siempre habría sido una vacuna de tres dosis, queriendo decir que la mejor manera de inducir la memoria es con tres dosis. Eso es cierto para otras vacunas. Eso es cierto para las biovacunas inactivadas, como la vacuna contra la polio. Es cierto para las vacunas de proteínas purificadas como la vacuna de la hepatitis B. Pero aún no tenemos pruebas de ello en EE UU. Hasta la fecha, las dos dosis de las vacunas parecen seguir protegiendo contra las enfermedades graves. Así que ahora mismo, no es una vacuna de tres dosis, es una dosis de refuerzo. Entonces, ¿cuál debe ser? ¿una serie de tres dosis porque nos aporta un mayor

número de células de memoria y la mejor protección contra la enfermedad? ¿o se trata de una dosis de refuerzo porque intentamos potenciar los anticuerpos neutralizantes y disminuir la incidencia de infección leve? Creo que tenemos que explicar al público estadounidense qué es lo que intentamos hacer con esta vacuna.

¿Cuánto tiempo pasará hasta que tengamos suficientes datos para saber cuál de esas explicaciones tiene sentido?

Debería ser muy pronto. Hace unos días la Dra. Rochelle Walensky dijo que teníamos 40 casos de Ómicron y que de esos 40 casos, 10 no habían sido vacunados. Entre las otras 30 personas, algunas habían recibido dos dosis y otras tres. Bien, pues esos 40 se convertirán en 400, y luego en 4.000. Entonces deberíamos tener una idea muy buena de si esa tercera dosis realmente marca la diferencia o no, y de cuán virulenta es Ómicron en la persona no vacunada, no infectada previamente. Corresponde al CDC generar esos datos para demostrar que es importante recibir esa tercera dosis en comparación con solo la segunda.

Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA limita el uso de la vacuna contra el COVID-19 de Janssen a determinadas personas

FDA, 5 de mayo de 2022

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-limita-el-uso-de-la-vacuna-contra-el-covid-19-de>

Hoy, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos ha limitado el uso autorizado de la vacuna contra el COVID-19 de Janssen a personas de 18 años y mayores para quienes las otras vacunas contra el COVID-19 autorizadas o aprobadas no son accesibles o clínicamente apropiadas, y a las personas de 18 años y mayores que eligen recibir la vacuna contra el COVID-19 de Janssen porque de otro modo no recibirían una vacuna contra el COVID-19.

Datos importantes:

- Tras realizar un análisis, evaluación e investigación actualizados de los casos notificados, la FDA ha determinado que el riesgo de síndrome de trombosis-trombocitopenia (SST), un síndrome de coágulos sanguíneos raros y potencialmente mortales en combinación con niveles bajos de plaquetas sanguíneas con aparición de síntomas aproximadamente una o dos semanas después de la administración de la vacuna contra el COVID-19 de Janssen, justifica la limitación del uso autorizado de la vacuna.
- La FDA ha determinado que los beneficios conocidos y potenciales de la vacuna para la prevención de COVID-19 superan los riesgos conocidos y potenciales para las personas de 18 años y mayores para quienes otras vacunas autorizadas o aprobadas contra el COVID-19 no son accesibles o clínicamente apropiadas, y para las personas de 18 años y mayores que eligen recibir la vacuna contra el COVID-19 de Janssen porque de otro modo no recibirían una vacuna contra el COVID-19.

- La [hoja informativa para el personal de salud que administra la vacuna](#) (en inglés) refleja ahora la revisión del uso autorizado de la vacuna contra el COVID-19 de Janssen e incluye una declaración de advertencia al principio de la hoja informativa para enfatizar el resumen de la información sobre el riesgo de SST. Además, en la [hoja informativa para receptores y cuidadores](#) se ha añadido información sobre la revisión del uso autorizado de la vacuna e información actualizada sobre este riesgo de coágulos de sangre con niveles bajos de plaquetas.

Puede ver el texto completo en el enlace del encabezado

Nota de Salud y Fármacos: Según AARP [1], se han reportado alrededor de 3.23 casos de TTS por cada millón de dosis de J&J; algunos han sido mortales. Las personas que recibieron la vacuna de J&J hace meses no deberían preocuparse, ya que los síntomas del síndrome por lo general aparecen entre una y dos semanas después de la inoculación. La mayoría de los casos se han presentado en mujeres, generalmente menores de 50 años, y las tasas más altas se han registrado entre las mujeres de 30 a 49 años. Según datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), se han reportado muy pocos casos de TTS en personas de 65 años o más.

Referencia

1. AARP, La FDA restringe el uso de la vacuna contra la COVID-19 de Johnson & Johnson, 6 de mayo de 2022
<https://www.aarp.org/espanol/salud/farmacos-y-suplementos/info-2022/fda-restringe-uso-vacuna-johnson-and-johnson.html?intcmp=AE-ESH-R2C4-ES>

Vacunas para Niños y Adolescentes

Elasomerán (Spikevax) y covid-19 en adolescentes

Rev Prescrire 2022; 31 (236): 97

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: tozinamerán, miocarditis, pericarditis

NADA NUEVO

Algunos meses después de *tozinamerán*, *elasomerán* también recibió el permiso condicional de comercialización para el uso en

adolescentes mayores de 12 años. Tal como sucede con *tozinamerán*, la eficacia de esta vacuna en adolescentes probablemente es similar a la que tiene en adultos, con el riesgo de padecer los mismos efectos adversos: reacciones locales y sistémicas frecuentes y, en casos raros, miocarditis y pericarditis, que normalmente se resuelven después de algunos días.

Tozinamerán (COMIRNATY) y covid-19 en adolescentes

Rev Prescrire 2022; 31 (236): 97

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

OFRECE UNA VENTAJA

A mediados de 2021, se otorgó el permiso de comercialización condicional a *tozinamerán* para su uso en adolescentes mayores de 12 años en la Unión Europea.

En esta situación, la eficacia de esta vacuna probablemente es similar a la que tiene en adultos, con el riesgo de padecer

reacciones adversas locales y sistémicas frecuentes y, en casos raros, miocarditis. Es raro que la covid-19 provoque un caso de enfermedad grave en adolescentes, por lo que el valor de *tozinamerán* para este grupo etario es más limitado que para los adultos. Se espera que la vacunación reduzca la transmisión del virus en los adolescentes, aunque esto aún no se ha demostrado.

Tozinamerán (Comirnaty) y covid-19 en niños de 5 a 11 años

Rev Prescrire 2022; 31(236): 97

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

PUEDE SER DE AYUDA

La evaluación de *tozinamerán* (10 microgramos) en niños de 5 a 11 años es mucho menos amplia que en los adultos. En un ensayo clínico controlado con placebo, que se realizó con aproximadamente 2.300 niños en un momento en el que la variante delta era la predominante, *tozinamerán* fue eficaz para

prevenir la enfermedad sintomática. No ocurrieron casos de covid-19 graves en ninguno de los grupos durante este ensayo clínico. No se detectaron señales de seguridad nuevas, ni casos de pericarditis o miocarditis en estos niños. Se debe tener cuidado para evitar el riesgo de confusión o error relacionado con las diferentes dosis de esta vacuna.

Pfizer y Moderna obtienen la autorización para aplicar su vacuna covid a niños de 6 meses y más

(Pfizer, Moderna win authorisation for 6 months & up)

Maryanne Demasi, 20 de junio de 2022

<https://maryannedemasi.com/publications/f/pfizer-moderna-win-authorisation-for-6-months-up>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: ARNm, vacunas para bebés, VRBPAC, pandemia, Peter Marcks, FDA, CDC, inmunopuente, aprobación acelerada, anticuerpos neutralizantes, falta de evidencia, CDER, politización de las vacunas, pandemia

La semana pasada, la FDA convocó a su panel de expertos -el Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (VRBPAC)- para debatir la autorización de las vacunas covid-19 de ARNm de Moderna y Pfizer para bebés y niños en edad preescolar.

Entregaron extensos documentos informativos (250 páginas) a los miembros del VRBPAC, pero solo tuvieron unos días para analizar su contenido.

Era una reunión muy esperada, pero el resultado parecía inevitable pues el máximo responsable de la FDA, Peter Marks, ya había comunicado a un comité del Congreso que la agencia no utilizaría el mismo umbral de eficacia de la vacuna contra las infecciones por covid-19 que había exigido a los ensayos en adultos: el 50%.

El VRBPAC de la FDA votó por unanimidad (21-0) que se autorizara el uso de emergencia de:

- La vacuna de tres dosis de Pfizer (10µg cada una) a los niños de 6 meses a <5 años
- La vacuna de dos dosis de Moderna (25µg cada una) a los niños de 6 meses a <6 años

La decisión fue refrendada posteriormente por los Centros de Control de Enfermedades de EE.UU. y se espera se su administración a los 20 millones de niños elegibles en EE UU comience esta semana.

5 a 11 años, y muchos otros países europeos como Dinamarca, Noruega, Finlandia, Francia e Islandia [2], que han suspendido el uso de la vacuna de Moderna en adolescentes y adultos jóvenes.

Esta decisión está en desacuerdo con otros países como Suecia [1], donde las autoridades no recomiendan vacunar a los niños de

Cuadro 19. Casos de covid que se producen después de recibir la primera dosis de vacuna. El periodo de seguimiento estuvo cegado. Participantes de 6-23 meses, toda la población con datos de eficacia, estudio C4591007

Medida de eficacia	BNT16b2 3µg (N ^a =1178). Casos n1 ^b periodo de seguimiento ^c , (n2 ^d)	Placebo (N ^a =598). Casos n1 ^b periodo de seguimiento ^c , (n2 ^d)	Eficacia de la vacuna (%) y CI 95%)
Primera aparición de covid después de la dosis 1	98 0,456, (1027)	58 0,232, (524)	14,0 (-21,2 - 38,4)
Primera dosis hasta recibir la segunda	13 0,063, (1027)	5 0,032 (524)	-29,7 (-364,7 - 56,6)
Desde la segunda dosis a <7 días después de recibirla	3 0,019, (1002)	3 0,010, (517)	48,4 (-285,0 - 93,1)
≥7 días después de la dosis 2 hasta recibir la dosis 3	80 0,338, (998)	48 0,173, (512)	14,5 (-24,9 - 41,0)
Dosis 3 hasta <7 después de recibirla	1 0,006, (336)	0 0,003 (147)	UND (NA, NA)
≥7 días después de la dosis 3	1 0,030, (277)	2 0,015, (139)	75,5 (-370, 1 - 99,6)

Fuente: EUA 27034.554 Efficacy 508 Tables. Table E.D. 1

Cuadro 20. Primer caso de covid tras la administración de la primar dosis, participantes de 2 a <5 años, todos la población con catos de eficacia, estudio C4591007

Medida de eficacia	BNT16b2 3µg (N ^a =1835). Casos n1 ^b periodo de seguimiento ^c , (n2 ^d)	Placebo (N ^a =915). Casos n1 ^b periodo de seguimiento ^c , (n2 ^d)	Eficacia de la vacuna (%) y CI 95%)
Primera aparición de covid después de la dosis 1	127 0,661 (1673)	92 0,323 (834)	32,6 (10,8 - 48,8)
Primera dosis hasta recibir la segunda	21 0,100 (1673)	8 0,050 (834)	-32,1 (-244,8 - 43,8)
Desde la segunda dosis a <7 días después de recibirla	4 0,031 (1639)	5 0,016 (819)	60,1 (-85,6 - 92,1)
≥7 días después de la dosis 2 hasta recibir la dosis 3	100 0,464 (1630)	74 0,228 (814)	33,6 (9,1 - 51,3)
Dosis 3 hasta <7 después de recibirla	0 0,010 (553)	0 0,004 (222)	NE
≥7 días después de la dosis 3	2 0,056 (481)	5 0,025 (209)	82,3 (-8,0 - 98,3)

Fuente: EUA 27034.554 Efficacy 508 Tables. Table E.D.2

Bajar el umbral para demostrar eficacia

La autorización para uso de emergencia a través de la vía acelerada de la FDA requiere menos evidencia que las vías más tradicionales de aprobación.

Pfizer y Moderna, en lugar de evaluar el impacto de las vacunas en resultados importantes, como las hospitalizaciones por covid 19, se basaron en un método llamado "inmunopuente (immunobridging)".

En pocas palabras, los niveles de anticuerpos neutralizantes en los niños se comparan con los de los adultos de otro ensayo, y se "infieren" la protección contra la infección.

La ventaja de este método es que los fabricantes de vacunas pueden realizar ensayos más cortos y menos rigurosos con menos sujetos, lo que les permite ahorrar millones de dólares.

La FDA ha reconocido que el inmunopuente ofrece un umbral de evidencia bajo. Peter Marks, que dirige el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER) de la FDA, dijo recientemente: "Estamos utilizando correlatos débiles de protección en humanos con los niveles de anticuerpos".

De hecho, la propia página web de la FDA dice que "las pruebas de anticuerpos no se deben utilizar para evaluar el nivel de inmunidad o protección de una persona frente al covid-19".

Poca eficacia

Moderna y Pfizer reclutaron entre 3.000 y 4.000 sujetos para cada uno de sus ensayos, pero las pruebas de anticuerpos sólo se realizaron en un subconjunto de participantes; no explicaron por qué excluyeron una gran parte de los datos.

La eficacia de la vacuna de Pfizer entre las dosis 1 y 2 cayó en picado hasta ser negativa, es decir, los niños vacunados de entre 6 meses y <5 años, después de su primera dosis, tenían más probabilidades -aunque no de forma estadísticamente significativa- de infectarse con covid-19, que los niños no vacunados (celda roja).

Pfizer afirmó que la vacuna tenía una eficacia del 75% al 82% después de la tercera dosis (recuadro azul), pero sólo si se ignoran todos los datos que la preceden.

El problema es que sólo se basaba en un total de 10 casos y los intervalos de confianza eran tan amplios (variaban entre el -370% y el 99%), que no se podían extraer conclusiones sensatas. De hecho, Marty Makary, de la Universidad Johns Hopkins, comentó "esos son los mayores intervalos de confianza que he visto en mi carrera. Básicamente, cero confianza en los resultados".

Paul Offit, miembro del VRBPAC y director del Centro de Educación sobre Vacunas del Hospital Infantil de Filadelfia, también se mostró preocupado por la "sorprendentemente escasa" eficacia de la vacuna de Pfizer y dijo que esperaba que este grupo de edad necesitara probablemente una "cuarta dosis".

La vacuna de Moderna mostró una eficacia de entre el 37% y el 51% en bebés de entre 6 meses y <6 años, con un máximo a los 42 días de la primera dosis. A diferencia del ensayo de Pfizer, que se enfrentó a la oleada de ómicron, el de Moderna se completó en 2021 y no pudo confirmar si su vacuna tendría algún efecto duradero contra la variante ómicron.

Lo que está claro para ambas vacunas, es que es probable que los niveles de anticuerpos disminuyan rápidamente. Ambas vacunas se diseñaron para atacar la cepa original de Wuhan del virus del SARS-CoV-2, y la variante ómicron evade con mayor éxito que las anteriores la inmunidad inducida por la vacuna.

Inmunidad natural

Otra cuestión profundamente problemática en relación con los ensayos de Moderna y Pfizer es que sólo entre el 7% y el 12% de los niños habían estado previamente expuestos al virus. Esto no tiene relevancia para la población general.

Los datos de los CDC muestran que la gran mayoría de los niños y adolescentes (más del 75%) ya han estado expuestos al virus y han adquirido inmunidad natural, por lo que los resultados del ensayo no son generalizables.

Los expertos esperaban que la vacuna redujera el riesgo de infección, y de reinfección, con covid-19. Pero en el ensayo de Pfizer, un total de 12 niños se re infectaron con covid-19 durante el ensayo; 11 de ellos estaban vacunados, uno no estaba vacunado.

Esto parece corroborar los datos poblacionales de países como Escocia, donde hay mayores tasas de infección entre los más vacunados, lo que ha hecho que volviera a resurgir la preocupación previa de que las vacunas podrían estar suprimiendo la respuesta inmunitaria de las personas a las infecciones.

Daños

Sólo unas horas después de que los CDC corroboraran la decisión de la FDA, la directora Rochelle Walensky se mostró confiada en que las vacunas se podrían administrar con seguridad a los niños estadounidenses menores de 5 años.

Sin embargo, no hubo suficientes participantes en ninguno de los dos ensayos para determinar si la vacuna provoca algún daño grave, aunque poco frecuente. Además, el seguimiento de los participantes en el ensayo fue demasiado breve (unos 2 meses).

En el ensayo de Moderna, hubo un número significativamente mayor de eventos "fuera del objetivo" como crup, virus respiratorio sincitial (VRS) y neumonía en los bebés vacunados (6-23 meses) -de hecho, se ha documentado en muchos estudios que la vacunación con una vacuna no viva aumenta el riesgo de otras infecciones-, pero la FDA desestimó los hallazgos diciendo que no había ningún mecanismo biológico que explicara estos eventos y, por lo tanto, era poco probable que hubiera una relación causal con las vacunas.

El riesgo de miocarditis y pericarditis en los adolescentes jóvenes surgió como una preocupación, pero estos eventos adversos no se detectaron en niños de 5 años o menos.

La FDA admitió que no había información disponible sobre los posibles efectos adversos a largo plazo en este grupo de edad, y que no sabían si la vacuna podría estar causando una miocarditis "subclínica" (sin síntomas), especialmente en bebés que no pueden verbalizar sus síntomas.

Una observación interesante fue que los acontecimientos adversos en los grupos placebo fueron muy elevados, o al menos mucho más elevados de lo esperado para el que recibe una inyección de placebo: "suero salino". Por ejemplo, Pfizer informó que, tras la primera dosis, el 61% de los bebés declararon un acontecimiento adverso sistémico, en comparación con el 58% en el grupo placebo.

Los escépticos han sugerido que, en lugar de solución salina, la inyección de placebo debía contener el portador (nanopartículas lipídicas vacías), pero estas afirmaciones no han sido corroboradas.

Otra complicación de realizar un ensayo en este grupo de edad es que muchos de esos niños siguen recibiendo todas las demás vacunas rutinarias de la infancia. Cuando uno de los miembros del VRBPAC planteó esta preocupación, no quedó claro cómo se podría separar el impacto de la vacuna de ARNm del de las otras vacunas administradas concomitantemente.

Tanto Moderna como Pfizer prometieron seguir vigilando a los sujetos del ensayo en busca de efectos adversos durante 6 meses, pero si surgieran señales de seguridad significativas, para ese

entonces, miles, si no son millones de niños ya habrían sido vacunados.

Apaciguar los miedos

Los CDC afirmaron que 442 niños de este grupo de edad habían muerto de covid-19 durante la pandemia. Los padres han suplicado a la FDA que autorice las vacunas: uno de ellos dijo que su hijo de tres años nunca había entrado en un restaurante, parque de atracciones o tienda de comestibles, para evitar contagiarse con covid-19.

Cody Meissner, miembro del VRBPAC, subrayó que había que relativizar el riesgo. "Hemos escuchado varias veces que hubo aproximadamente 442 muertes [por covid] en niños menores de 5 años en lo que va de la pandemia. Eso significa unas 220 muertes al año. En EE UU, cada año, 270 personas son alcanzadas por un rayo. Por lo tanto, estamos hablando de un acontecimiento muy poco frecuente.... Creo que hay que comunicarlo claramente a los padres para que puedan tomar la decisión de vacunar a un niño de esta edad".

Al final, los miembros del VRBPAC explicaron que la votación consistía en ofrecer a los padres una opción. Pero dado que para este grupo de edad no hay una verdadera emergencia de salud pública, muchos dicen que la FDA debería haber insistido en obtener mejor evidencia, ensayos más largos y resultados clínicos más significativos.

Referencia

1. Paterlini M. Covid-19: Sweden, Norway, and Finland suspend use of Moderna vaccine in young people "as a precaution" *BMJ* 2021; 375 :n2477 doi:10.1136/bmj.n2477
2. Ragnhildur Sigurdardottir Iceland Joins Nordic Peers in Halting Moderna Covid Vaccinations. Bloomberg, 8 de octubre de 2022 <https://www.bloomberg.com/news/articles/2021-10-08/iceland-joins-nordic-peers-in-halting-moderna-covid-vaccinations>

Covid-19: una iniciativa audaz para administrar dosis de recuerdo a los niños de 5 a 11 años

(Covid-19: an audacious move to boost kids aged 5-11yrs)

Maryanne Demasi, 19 de mayo de 2022

<https://maryannedemasi.com/publications/f/covid-19-an-audacious-move-to-boost-kids-aged-5-11yrs>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: CDC, FDA, pandemia, efectos adversos de vacunas, anticuerpos neutralizantes, efectividad de las vacunas, células T CD4+, Peter Marks, VRBPAC

Esta semana, la FDA autorizó el uso de una única dosis de refuerzo de la vacuna covid-19 de Pfizer en niños de 5 a 11 años, al menos cinco meses después de haber finalizado la serie primaria de vacunas. Se espera que el comité consultivo de los CDC corrobore esta decisión.

Según la FDA, las pruebas en las que se basa su decisión proceden de un subconjunto de 67 niños que formaban parte de un ensayo en curso y que recibieron una dosis de refuerzo entre 7 y 9 meses después de su serie primaria. Estos niños mostraron niveles de anticuerpos más elevados un mes después del refuerzo que durante los meses previos.

La decisión de la FDA es audaz por varias razones.

Nota de Salud y Fármacos. Desde el punto de vista ético se han hecho manifestaciones en contra de la vacunación infantil. El resumen de un artículo publicado en *Bioethics* [1] dice. "La vacunación pediátrica contra covid-19 ha comenzado en varios países, con una aprobación regulatoria provisional y el apoyo del público. Este artículo ofrece un análisis ético de la administración de vacunas covid-19 a niños sanos. En concreto, presentamos tres de los argumentos más sólidos que podrían justificar la vacunación de niños contra covid-19: (a) un argumento de paternalismo, (b) un argumento de protección indirecta y altruismo, y (c) un argumento de erradicación global. Ofrecemos una serie de objeciones a cada uno de estos argumentos para demostrar que ninguno de ellos es actualmente defendible. Teniendo en cuenta que las vacunas covid-19 ofrecen un beneficio directo mínimo para los niños sanos, la posibilidad de que los riesgos poco frecuentes superen estos beneficios y socaven la confianza en la vacuna, las pruebas sustanciales de que las vacunas contra el covid-19 confieran una protección adecuada a los grupos de riesgo, independientemente de que se vacune a los niños sanos o no, el hecho de que las vacunas actuales no proporcionan una inmunidad esterilizante, y el hecho de que la erradicación del virus no sea factible ni sea de alta prioridad para la salud mundial, argumentamos que, desde el punto de vista ético, actualmente, la vacunación rutinaria contra el covid-19 de los niños sanos no está justificada. Dado que en algunos lugares (por ejemplo, en California) ya se ha implantado la obligación de vacunar a los niños y otros lugares pueden considerarlo, también presentamos dos argumentos adicionales explícitamente en contra de la obligatoriedad vacunar a los niños contra el covid-19".

Referencia

1. Kraaijeveld, S. R., Gur-Arie, R., & Jamrozik, E. (2022). Against COVID-19 vaccination of healthy children. *Bioethics*, 36, 687–698. <https://doi.org/10.1111/bioe.13015> (disponible en inglés)

Falta de datos

Justo cuando la FDA debería exigir mejores datos, la agencia rebaja sus estándares.

Ningún estudio riguroso ha demostrado que, en este grupo de edad, una tercera dosis pueda reducir eventos importantes como las hospitalizaciones y las muertes: los ensayos clínicos aleatorios no se han realizado, a pesar de que Pfizer ha ingresado miles de millones.

En su lugar, la decisión se basó en la presencia de "anticuerpos neutralizantes" porque son fáciles de medir y estudiar. Los niveles de anticuerpos no sólo desaparecen rápidamente, sino que además no se correlacionan necesariamente con los niveles de protección.

La propia página web de la FDA [1] dice que "las pruebas de anticuerpos no se deben utilizar para evaluar el nivel de

inmunidad o de protección que tiene una persona frente al covid-19". Y, sin embargo, esto es lo que ha hecho la agencia.

Datos previos de Nueva York [2], que se obtuvieron durante la oleada de ómicron muestran que la efectividad de la vacuna de Pfizer en personas de 5 a 11 años se desplomó del 68% a mediados de diciembre de 2021, hasta sólo el 12% en enero de 2022, muy por debajo del umbral original de la FDA del 50%.

El acercamiento miope de los reguladores y las autoridades de salud que solo se han fijado en los anticuerpos ha sido a expensas de considerar otros aspectos importantes del sistema inmunológico, como las células T CD4 + y las respuestas asesinas naturales, que desempeñan un papel crucial en la prevención de la infección y se cree que son más duraderas que los anticuerpos. Por desgracia, las autoridades han ignorado, en gran medida, esta información.

El Dr. Peter Marks, director del Centro de Evaluación e Investigación Biológica de la FDA, reconoció que cada vez tenemos más datos que muestran que la protección después de dos dosis disminuye con el tiempo, y que una tercera dosis podría contribuir a aumentar la protección de los niños en el grupo de 5 a 11 años porque los "beneficios superan los riesgos".

Sin embargo, en términos de seguridad, la FDA sólo ha evaluado a unos 400 niños que recibieron una dosis de refuerzo, una muestra demasiado pequeña para detectar daños graves y poco frecuentes.

Ignorar la inmunidad natural

Autorizar una tercera dosis para todos los niños de 5 a 11 años - la mayoría de los cuales ya tienen inmunidad natural- es poco probable que aporte más beneficios y puede exponer a esos niños a daños innecesarios.

Los CDC de EE UU informaron que alrededor del 75% de los niños y adolescentes tienen pruebas serológicas (anticuerpos) de haber tenido una infección previa y, por tanto, ya han desarrollado una protección sólida y duradera contra el covid-19 [3].

El gobierno del Reino Unido estimó [4] que más del 85% de los niños de entre 5 y 11 años habían contraído el covid-19 en enero de 2022, y que la inmunidad natural que habían adquirido les proporcionaría protección contra la enfermedad grave o una futura reinfección.

Marty Makary, profesor de la Facultad de Medicina de Johns Hopkins, escribió en The Wall Street Journal que es probable que la inmunidad natural sea muy fuerte en los niños, dado que su sistema inmunitario es más fuerte. Dijo que si un niño ya había tenido covid-19, "no habría base científica para vacunarlo".

También observó que, durante el ensayo de Pfizer, entre los niños que habían sido infectados previamente con SARS-CoV-2, no se documentó ningún caso de covid-19 ni en el grupo de niños vacunados ni en el grupo placebo, lo que refuerza el beneficio de la inmunidad natural.

Comité consultivo

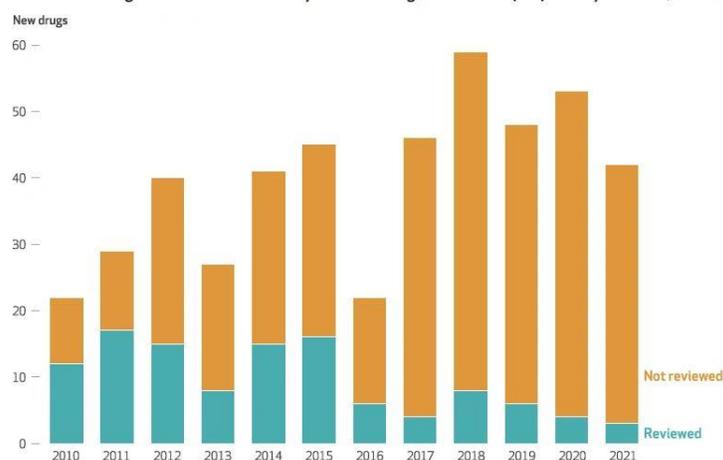
El Comité Consultivo de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (VRBPAC) no sólo aporta conocimientos y experiencia a la agencia, sino que aporta credibilidad y confianza al proceso de toma de decisiones de la FDA.

Sin embargo, la FDA no ha convocado a su grupo consultivo esta semana, alegando que ya había debatido el tema de los refuerzos en una reunión anterior y que un nuevo debate no aportaría beneficios.

Algunos miembros han expresado su preocupación por que la agencia que regula los medicamentos ha tomado decisiones, en repetidas ocasiones, sobre las dosis de refuerzo sin celebrar debates públicos abiertos; y afirman que, antes de aprobar los medicamentos, la agencia confía cada vez menos en la asesoría de expertos independientes.

En un análisis reciente [5], los investigadores mostraron que en 2021 sólo el 6% de los medicamentos aprobados por la FDA fueron revisados por paneles asesores, frente al 55% en 2010 (ver figura).

Number of new drugs reviewed or not reviewed by a Food and Drug Administration (FDA) advisory committee, 2010-21



SOURCE Drugs@FDA. NOTES FDA-approved drugs by year of approval. "Reviewed" is the portion of drugs each year subject to advisory committee review before approval.

Si la confianza del público se parece a estas cifras, los organismos reguladores tienen un largo camino por recorrer para recuperar la confianza en sus procesos de toma de decisiones.

¿Se están usando los refuerzos?

A pesar de que las poblaciones elegibles para recibir refuerzos se han ido ampliando, el entusiasmo por las vacunas parece estar disminuyendo. Las vacunas contra el covid-19 no son tan eficaces para prevenir la infección y la transmisión como se esperaba al principio, y como el riesgo de enfermedad grave en los niños es tan pequeño, los padres están cada vez menos convencidos de aplicarles las vacunas.

Según una encuesta reciente realizada en EE UU [6], casi un tercio de los padres de niños menores de 5 años afirmaron que "definitivamente no" vacunarían a sus hijos, otro 11% declaró que sólo lo haría si se lo exigieran (por obligación), y un 38% pensaba esperar a ver cómo funcionaba la vacuna en otros.

Pfizer aún no ha presentado su solicitud a la FDA para que autorice la vacuna de tres dosis para niños menores de 5 años, pero se espera que lo haga en las próximas semanas.

Referencias

1. <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/antibody-testing-not-currently-recommended-assess-immunity-after-covid-19-vaccination-fda-safety>
2. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.25.22271454v1.full.pdf>
3. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7117e3.htm>
4. <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-update-on-advice-for-covid-19-vaccination-of-children-aged-5-to-11/jcvi-statement-on-vaccination-of-children-aged-5-to-11-years-old>
5. Daval CJR, Sarpatwari A, Kesselheim AS. Unwanted Advice? Frequency, Characteristics, And Outcomes Of Negative Advisory Committee Votes For FDA-Approved Drugs. *Health Aff (Millwood)*. 2022 May;41(5):713-721. doi: 10.1377/hlthaff.2021.01927. PMID: 35500185.
6. <https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/poll-finding/kff-covid-19-vaccine-monitor-april-2022/>

Asociación entre la administración de vacunas covid-19 durante el embarazo y la incidencia de la infección por el SARS-CoV-2 en los lactantes

(Association of COVID-19 Vaccination During Pregnancy With Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Infants).

Carlsen EØ, Magnus MC, Oakley L, et al.

JAMA Intern Med. 2022;182(8):825–831. doi:10.1001/jamainternmed.2022.2442

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2793109>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: ARNm, vacunación materna, transmisión materno-fetal, inmunidad del recién nacido, protección del feto

Puntos clave

Pregunta: ¿Hay una asociación entre la vacunación materna contra el covid-19 durante el segundo o tercer trimestre del embarazo y un menor riesgo en los bebés de contraer covid-19 durante los primeros 4 meses de vida?

Resultados: En este estudio de cohortes basado en registros de todos los bebés nacidos vivos en Noruega, hubo una menor incidencia de resultados positivos en la prueba del SARS-CoV-2 en los bebés nacidos de mujeres vacunadas con una vacuna de ARN mensajero durante el embarazo. El riesgo fue menor durante el periodo dominado por la variante Delta que durante el periodo dominado por la variante Ómicron.

Significado: Los resultados del estudio sugieren que la vacunación materna con vacunas covid-19 durante el embarazo podría proteger a los bebés de la infección por SARS-CoV-2 durante los primeros meses de vida.

Resumen

Importancia: Se recomienda que las mujeres embarazadas se vacunen contra el covid-19 para reducir el riesgo de padecer la enfermedad. Todavía no está claro si la vacunación durante el embarazo protege pasivamente a los niños después de nacer.

Objetivo: Determinar si la vacunación contra covid-19 durante el embarazo se asoció con una reducción del riesgo de covid-19 en los lactantes de hasta 4 meses de edad durante los periodos de pandemia de covid-19 dominados por las variantes Delta y Ómicron.

Diseño, entorno y participantes: Este estudio de cohorte basado en un registro nacional incluyó a todos los bebés nacidos vivos en Noruega entre el 1 de septiembre de 2021 y el 28 de febrero de 2022.

Exposiciones: La vacunación materna con vacunas covid de ARN mensajero durante el segundo o tercer trimestre se comparó con la no vacunación antes o durante el embarazo.

Resultados y medidas principales: Se estimó el riesgo de obtener un resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa para el SARS-CoV-2 durante los primeros cuatro meses de vida de un bebé según el estado de vacunación materna durante el embarazo, con dos o tres dosis de la vacuna, estratificando por periodos dominados por la variante Delta (entre el 1 de septiembre y el 31 de diciembre de 2021) o la variante Ómicron (después del 1 de enero de 2022, hasta el final del seguimiento el 4 de abril de 2022). Se utilizó una regresión de riesgos proporcionales de Cox, ajustando por edad materna, paridad, educación, país de nacimiento de la madre y condado de residencia.

Resultados: De 21.643 bebés nacidos vivos, 9.739 (45,0%) eran de mujeres que habían recibido una segunda o tercera dosis de la vacuna covid-19 durante el embarazo. La tasa de incidencia de una prueba positiva para el SARS-CoV-2 durante los primeros cuatro meses de vida fue de 5,8 por cada 10.000 días de seguimiento. Los lactantes de madres vacunadas durante el embarazo tuvieron un menor riesgo de obtener un resultado positivo en comparación con los lactantes de madres no vacunadas, y un menor riesgo durante el periodo dominado por la variante Delta (tasa de incidencia, 1,2 frente a 3,0 por 10 000 días de seguimiento; cociente de riesgos ajustado, 0,29; IC del 95%, 0,19-0,46) en comparación con el periodo Ómicron (tasa de incidencia, 7,0 frente a 10,9 por 10 000 días de seguimiento; cociente de riesgos ajustado, 0,67; IC del 95%, 0,57-0,79).

Conclusiones y relevancia: Los resultados de este estudio de cohortes basado en la población noruega sugieren un menor riesgo de que el bebé de positivo en la prueba del SARS-CoV-2 durante los primeros 4 meses de vida entre los bebés nacidos de madres vacunadas durante el embarazo. La vacunación materna contra el covid-19 puede proporcionar una protección pasiva a los lactantes de corta edad, para los que no se dispone de vacunas contra el covid-19.

Tratamientos Covid: Terapias Desaconsejadas

La OMS desaconsejó el uso de dos fármacos contra el covid por falta de evidencia

Yahoo Noticias, 14 de julio de 2022

<https://es-us.noticias.yahoo.com/oms-desaconsej%C3%B3-uso-f%C3%A1rmacos-covid-145125211.html>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desaconsejó el uso del antidepresivo fluvoxamina y del medicamento para la gota colchicina para pacientes con Covid-19 leve o moderado porque, actualmente, no hay evidencia suficiente de que produzcan resultados importantes y ambos medicamentos conllevan daños potenciales. Tampoco se hizo ninguna recomendación sobre ambos medicamentos en pacientes con enfermedades graves o críticas, dado que los datos son limitados o inexistentes.

Las conclusiones del Grupo de Desarrollo de Directrices de la OMS (GDG), un panel de expertos internacionales, fueron publicadas ayer en la revista científica The British Medical Journal (<https://www.bmj.com/content/378/bmj.o1713>)

“La fluvoxamina y la colchicina son medicamentos económicos de uso común que han recibido un interés considerable como posibles tratamientos contra la Covid-19 durante la pandemia”, indicó la OMS en un comunicado.

“Sin embargo, las recomendaciones de hoy en contra de su uso reflejan la incertidumbre actual sobre cómo los medicamentos producen un efecto en el cuerpo y la evidencia de poco o ningún efecto sobre la supervivencia y otras medidas importantes, como el riesgo de ingreso hospitalario y la necesidad de ventilación mecánica”, agregó.

El consejo de la OMS contra el uso de fluvoxamina, excepto en ensayos clínicos, se basó en datos de tres ensayos controlados

aleatorios (ECA) con más de 2000 pacientes, y su consejo contra la colchicina se basó en datos de siete ECA con 16.484 pacientes.

El panel señaló que ninguno de los estudios incluidos inscribió a niños, por lo que la aplicabilidad de estas recomendaciones en ese rango etario es incierta. Sin embargo, no vieron una razón por la cual los niños con coronavirus responderían diferente al tratamiento con fluvoxamina o colchicina.

Las recomendaciones son parte de una guía que está en constante modificación desarrollada por la OMS con el apoyo metodológico de Magic Evidence Ecosystem Foundation, para brindar información confiable sobre el manejo del Covid-19 y ayudar a los médicos a tomar mejores decisiones.

Anteriormente, la OMS realizó una fuerte recomendación para el uso de nirmatrelvir y ritonavir, y recomendaciones condicionales para sotrovimab, remdesivir y molnupiravir para pacientes de alto riesgo con Covid-19 no grave.

Para los pacientes con Covid-19 grave, la OMS recomendó el uso de corticosteroides, además de bloqueadores de los receptores de IL-6 o baricitinib, y desaconsejó el uso de plasma convaleciente, ivermectina e hidroxiclороquina en todos los pacientes, independientemente de la gravedad de la enfermedad.

Con información de Télam

Eficacia de las intervenciones covid-19 a la luz de las revisiones sistemáticas de Cochrane

(Efetividade das intervenções para COVID-19 à luz das revisões sistemáticas Cochrane)

Person, Osmar Clayton; Simonian, Amanda Andraus; Puga, Maria Eduarda dos Santos; Atallah, Álvaro Nagib.

Diagn. Tratamento, 2022; 27(2): 61-71,

https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/05/1369116/rdt-v27n2_61-71.pdf

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)*

Tags: pandemia, remdesivir, cloroquina, hidroxiclороquina, ivermectina, colchicina, corticosteroides, anticuerpos monoclonales, tocilizumab, azitromicina

Resumen

Antecedentes. La pandemia por el nuevo coronavirus es en este momento una de las mayores preocupaciones de la sociedad. El elevado número de muertes asociadas al virus ha provocado la búsqueda urgente de estrategias terapéuticas eficaces en la lucha contra la enfermedad.

Objetivos: Evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas para la covid-19 según las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane.

Métodos: Este es un resumen de las revisiones sistemáticas Cochrane. Se realizó una búsqueda en la Biblioteca Cochrane (2022), utilizando el término MeSH "covid-19". Se incluyeron todos los estudios relacionados con el tratamiento de la covid-19.

El criterio de valoración principal que se utilizó en el análisis fue la mejoría clínica.

Resultados: Se incluyeron nueve estudios, con un total de 75 ensayos clínicos aleatorios (ECA) (n = 72.859 participantes). El remdesivir, la cloroquina/hidroxiclороquina, la ivermectina y la colchicina no redujeron la mortalidad. Los corticosteroides sistémicos redujeron discretamente la mortalidad de los pacientes hospitalizados y disminuyeron el número de días de ventilación mecánica. El tocilizumab redujo ligeramente la mortalidad hasta el día 28. No hay pruebas de que el uso de vitamina D, azitromicina y anticuerpos monoclonales aportara beneficios.

Discusión: Aunque hay buena evidencia para algunas intervenciones, la mayoría carece de estudios de buena calidad. En el caso de la cloroquina/hidroxiclороquina las pruebas son muy desfavorables al uso, y son suficientes para desaconsejar la realización de más estudios. Se sugiere la realización de más ECA de calidad para las intervenciones cuya eficacia es aún

incierto, siguiendo las recomendaciones de la Declaración CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) para dilucidar mejor la cuestión.

Conclusión: Actualmente, según las revisiones sistemáticas de Cochrane, no hay suficiente evidencia que apoye la mayoría de las intervenciones para covid-19.

Puede leer el texto completo en portugués en el enlace que aparece en el encabezado

Cloroquina o hidroxiclороquina para la prevención y el tratamiento de la covid-19

Singh B, Ryan H, Kredo T et al

Cochrane Review, 12 de febrero de 2021

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013587.pub2>

Resumen

Antecedentes

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (covid-19) ha provocado una mortalidad considerable. Algunos especialistas propusieron el uso de la cloroquina (CQ) y la hidroxiclороquina (HCQ) para tratar o prevenir la enfermedad. La eficacia y la seguridad de estos fármacos se han evaluado en ensayos controlados aleatorizados.

Objetivos

Evaluar los efectos de la cloroquina (CQ) o la hidroxiclороquina (HCQ) en:

- 1) el tratamiento de las personas con covid-19 para prevenir la mortalidad y reducir el tiempo de eliminación del virus;
- 2) la prevención de la infección en personas con riesgo de exposición al SARS-CoV-2;
- 3) la prevención de la infección en personas expuestas al SARS-CoV-2.

Métodos de búsqueda

Se buscaron estudios en cualquier estado de publicación e idioma en el Registro Cochrane central de ensayos controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials; CENTRAL), MEDLINE, Embase, Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com) y en los recursos específicos de covid-19: www.covid-nma.com y covid-19.cochrane.org. Todas las búsquedas se realizaron hasta el 15 de septiembre de 2020. Se estableció contacto con los investigadores para identificar estudios no publicados y en curso.

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA) que analizaron la cloroquina o la hidroxiclороquina en personas con covid-19, personas en riesgo de exposición a covid-19 y personas expuestas a covid-19.

También se extrajeron los eventos adversos (cualquiera, graves y prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma).

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión, de forma independiente, evaluaron la idoneidad de los resultados de las búsquedas para su inclusión, extrajeron los datos de los estudios incluidos y evaluaron el riesgo de sesgo mediante la herramienta de Cochrane «Risk of bias». Se estableció contacto con los autores de los estudios para obtener aclaraciones y datos adicionales de ciertos estudios. Se utilizaron las razones de riesgos (RR) para los desenlaces dicotómicos y las diferencias de medias (DM) para los desenlaces continuos, con intervalos de confianza (IC) del 95%.

En aquellos desenlaces en los que se consideró apropiado agrupar las estimaciones del efecto, se realizó un metanálisis con un modelo de efectos aleatorios.

Resultados principales

1. Tratamiento de la covid-19

Se incluyeron 12 ensayos en los que participaron 8569 personas, todas ellas adultas. Los estudios procedían de China (cuatro); Brasil, Egipto, España, Irán, Reino Unido, Taiwán y Norteamérica (un estudio cada uno); y un estudio global en 30 países (un estudio). Nueve fueron en pacientes hospitalizados y tres en la atención ambulatoria. La gravedad de la enfermedad, la prevalencia de comorbilidades y el uso de cointervenciones variaron considerablemente entre los ensayos. Se encontraron posibles riesgos de sesgo en todos los dominios en varios ensayos.

Nueve ensayos compararon la HCQ con la atención estándar (7779 participantes), y uno comparó la HCQ con el placebo (491 participantes); los esquemas posológicos variaron. La HCQ supone poca o ninguna diferencia en la mortalidad por cualquier causa (RR 1,09; IC del 95%: 0,99 a 1,19; 8208 participantes, nueve ensayos; evidencia de certeza alta). Un análisis de sensibilidad que utilizó los resultados modificados de intención de tratar de tres ensayos no influyó en la estimación del efecto agrupado.

La HCQ podría suponer poca o ninguna diferencia en la proporción de personas con un resultado negativo de la PCR para el SARS-CoV-2 en muestras respiratorias en el día 14 desde la inclusión (RR 1,00; IC del 95%: 0,91 a 1,10; 213 participantes, tres ensayos; evidencia de certeza baja). Es probable que la HCQ suponga poca o ninguna diferencia en la progresión a la ventilación mecánica (RR 1,11; IC del 95%: 0,91 a 1,37; 4521 participantes, tres ensayos; evidencia de certeza moderada). Es probable que la HCQ resulte en un riesgo tres veces mayor de eventos adversos (RR 2,90; IC del 95%: 1,49 a 5,64; 1394 participantes; seis ensayos; evidencia de certeza moderada), pero podría suponer poca o ninguna diferencia en el riesgo de eventos adversos graves (RR 0,82; IC del 95%: 0,37 a 1,79; 1004 participantes, seis ensayos; evidencia de certeza baja). Existe muy poca seguridad acerca del efecto de la HCQ en el tiempo hasta la mejoría clínica o el riesgo de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (evidencia de certeza muy baja).

Un ensayo (22 participantes) asignó aleatoriamente a los pacientes a CQ versus lopinavir/ritonavir, un fármaco de eficacia desconocida contra el SARS-CoV-2, y no informó de diferencias en cuanto a la recuperación clínica o los eventos adversos.

Un ensayo comparó la HCQ combinada con azitromicina con la atención estándar (444 participantes). Este ensayo no detectó diferencias en la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica, la duración del ingreso hospitalario o los eventos adversos graves. Se informó de un mayor riesgo de eventos adversos en el grupo de HCQ y azitromicina, que incluyó la prolongación del intervalo QT, cuando se midió.

Un ensayo comparó la HCQ con el febuxostat, otro fármaco de eficacia desconocida contra el SARS-CoV-2 (60 participantes). No se detectaron diferencias en el riesgo de hospitalización ni un cambio en la apariencia de los pulmones en la tomografía computarizada (TC); no se informaron muertes.

2. Prevención de la covid-19 en personas en riesgo de exposición al SARS-COV-2

Los ensayos en curso aún no han informado resultados para este objetivo.

3. Prevención de la covid-19 en personas expuestas al SARS-COV-2

Un ensayo (821 participantes) comparó la HCQ con el placebo como sustancia profiláctica en EE.UU. (alrededor del 90% de los participantes) y en Canadá. Se reclutaron adultos asintomáticos (66% profesionales sanitarios; media de edad de 40 años; 73% sin comorbilidad) con antecedentes de exposición a personas con covid-19 confirmada. No está muy claro el efecto de la HCQ en los desenlaces principales, para los que se informaron pocos eventos: 20/821 (2,4%) presentaron covid-19 confirmada a los 14 días de la inclusión en el ensayo, y 2/821 (0,2%) fueron hospitalizados debido a covid-19 (evidencia de certeza muy

baja). Es probable que la HCQ aumente el riesgo de eventos adversos en comparación con el placebo (RR 2,39; IC del 95%: 1,83 a 3,11; 700 participantes, un ensayo; evidencia de certeza moderada). La HCQ podría suponer poca o ninguna diferencia en los eventos adversos graves (sin RR: ningún participante presentó eventos adversos graves; evidencia de certeza baja).

Un ensayo aleatorizado por conglomerados (2525 participantes) comparó la HCQ con la atención estándar para la prevención de la covid-19 en personas con antecedentes de exposición al SARS-CoV-2 en España. La mayoría de los participantes trabajaban o residían en residencias de ancianos; media de edad de 49 años. No hubo diferencias en el riesgo de covid-19 sintomática confirmada ni en la producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 entre los dos grupos del estudio.

Conclusiones de los autores

La HCQ en las personas infectadas con covid-19 tiene poco o ningún efecto sobre el riesgo de muerte y probablemente no tenga efectos sobre la progresión a la ventilación mecánica. Los eventos adversos se triplican en comparación con el placebo, pero se encontraron muy pocos eventos adversos graves. No se deberían realizar más ensayos de la cloroquina ni la hidroxicloroquina para el tratamiento de la covid-19.

Estos resultados hacen menos probable que el fármaco sea eficaz para proteger a las personas de la infección, aunque no se excluye por completo. Es probable que sea sensato completar los ensayos que examinan la prevención de la infección, y asegurarse de que se realizan con un alto nivel de calidad para proporcionar resultados inequívocos.

Colchicina para la covid-19 que requiere hospitalización: el riesgo no compensa

Rev Prescrire 2022; 31(236): 97

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: RECOVERY, pandemia, tratamiento covid

La *colchicina* es un citotóxico con acción antiinflamatoria que acarrea un riesgo de efectos adversos graves, especialmente en casos de sobredosis. Se realizaron ensayos clínicos comparativos aleatorizados con miles de pacientes (hospitalizados o no) para evaluar la *colchicina* como tratamiento para la covid-19. Uno de estos ensayos clínicos —que incluyó a 11.340 pacientes hospitalizados por covid-19— formaba parte del proyecto de

investigación RECOVERY, un conjunto de ensayos clínicos comparativos, aleatorizados y sin enmascaramiento que se realizaron principalmente en el Reino Unido. Estos ensayos clínicos no demostraron que la *colchicina* tuviera un efecto beneficioso en los criterios clínicos de valoración, aunque sí expone a los pacientes al riesgo de efectos adversos graves y, en ocasiones, mortales. En la práctica, se debe evitar usar *colchicina* para tratar la covid-19, sin importar la gravedad de la enfermedad.

Otros Tratamientos Covid

Molnupiravir para el tratamiento de la covid-19 incipiente sin signos de gravedad: utilidad incierta, incluso en pacientes sin vacunar con riesgo de padecer la enfermedad grave

Rev Prescrire 2022; 31 (235): 65-67

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: pandemia, inmunodeficiencia, enfermedad cardiovascular, Lagevrio, N-hidroxicitidina, SARS-CoV-2, MOVE-OUT

- En noviembre de 2021, la EMA publicó un informe y las condiciones de uso de *molnupiravir* para tratar la covid-19 de leve a moderada, en su fase inicial, en pacientes que tienen al menos un factor de riesgo para padecer la enfermedad grave.

¿Cuáles son los principales resultados de las evaluaciones clínicas de *molnupiravir* en este contexto?

A principios de diciembre de 2021, el cuidado de los pacientes con covid-19 de leve a moderado consistía principalmente en tratamiento sintomático y control de la evolución de la enfermedad, lo que es especialmente importante en situaciones

que se asocian a un mayor riesgo de padecer la enfermedad grave, como: inmunodeficiencia; ser mayor de 65 años (sobre todo mayores de 70 años y hombres); y padecer enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, complicaciones por diabetes, obesidad, enfermedad pulmonar crónica, cáncer, enfermedad renal crónica e hipertensión [1].

Molnupiravir (Lagevrio) es un nuevo antiviral que se administra por vía oral a los adultos que han tenido covid-19 sintomático por un máximo de 5 días, que no han necesitado oxígeno y que tienen por lo menos un factor de riesgo de padecer covid-19 grave [2]. El 19 de noviembre de 2021, la EMA publicó un informe y las condiciones de uso de *molnupiravir* para estos casos, y los estados miembro de la Unión Europea pueden usarlo para planificar el acceso anticipado a este medicamento, sin esperar a que tenga el permiso de comercialización [2].

¿Cuáles son los resultados principales de las evaluaciones clínicas de *molnupiravir* en este contexto? A comienzos de diciembre de 2021, nuestra revisión bibliográfica había identificado los siguientes puntos clave.

Un análogo de nucleósido. Tras su administración por vía oral, el *molnupiravir* se hidroliza rápidamente como N-hidroxicitidina, que tiene la estructura química de un ribonucleósido similar a los cuatro ribonucleósidos que forman el ácido ribonucleico (ARN) [3,4]. Durante el proceso de replicación viral, cuando la polimerasa del ARN del SARS-CoV-2 incorpora las moléculas de N-hidroxicitidina al ARN viral además de los cuatro nucleósidos fisiológicos, el ARN viral resultante es defectuoso, por la aparición de múltiples mutaciones y la inhibición de la replicación viral [3-5].

In vitro, según los estudios que se realizaron antes de la aparición de la variante ómicron, la acción antiviral de *molnupiravir* contra las variantes alfa, beta, gamma y delta del SARS-CoV-2 parece ser de igual magnitud [3].

Un ensayo clínico con pacientes que habían tenido covid-19 de leve a moderado durante hasta cinco días, pero con riesgo de padecer la enfermedad grave. A comienzos de diciembre de 2021, la evaluación clínica de *molnupiravir* se basó principalmente en un ensayo clínico comparativo de doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (estudio MOVe-OUT) [3,5-7]. Este ensayo se realizó en adultos que, a pesar de tener al menos un factor de riesgo para padecer la enfermedad grave, no habían recibido una vacuna contra la covid-19. Habían estado sintomáticos durante no más de cinco días con covid-19 confirmado, que se consideró de leve a moderado. Su estado general hacía poco probable que fueran hospitalizados en las 48 horas siguientes [3,5,6,8]. Los criterios de exclusión fueron: insuficiencia renal (tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min/1,73 m²), infección por VIH con una carga viral mayor a 50 copias/ml, o un conteo de neutrófilos inferior a 500 por mm³ [5,8].

En su informe del 19 de noviembre de 2021, la EMA se basó principalmente en un análisis intermedio planeado que incluyó a los primeros 775 pacientes; ninguno de ellos había recibido oxigenoterapia [2,5,9].

Los datos publicados en línea antes de la reunión pública de la FDA (a finales de noviembre de 2021) incluyen algunos análisis con la muestra completa de los 1433 pacientes que se incluyeron en el estudio [3,6,7].

En general, menos hospitalizaciones en este ensayo clínico. La edad de los 1.433 pacientes iba de los 18 a los 90 años, con una mediana de edad de 44 años [3]. Solo 3% eran mayores de 75 años [7]; 51% eran mujeres [3]. Los factores de riesgo para el empeoramiento de la enfermedad fueron principalmente la obesidad (74% de los pacientes), la edad (mayores de 60 años) (17%), la diabetes (16%) y las cardiopatías (12%) [3,7]. Se incluyó a pacientes de diferentes países y continentes (incluyendo a América y Europa). Los resultados de la secuenciación genómica del virus estuvieron disponibles para casi la mitad de los pacientes. En 58% de los casos, se detectó la variante delta del SARS-CoV-2 [7].

Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran, dos veces por día durante cinco días, un placebo o *molnupiravir* en dosis de 800 mg (4 cápsulas de 200 mg) en cada administración [2,3].

Durante el mes siguiente al inicio del tratamiento, un paciente del grupo *molnupiravir* murió (tasa de mortalidad de 0,1%), frente a nueve pacientes en el grupo placebo (1,3%) [3,6]. 6,8% de los pacientes en el grupo *molnupiravir* fueron hospitalizados durante al menos 24 horas, frente a 9,6% en el grupo placebo [3]. La empresa presentó el análisis estadístico basado en un criterio de valoración compuesto “hospitalización o muerte hasta el día 29”, que, de acuerdo con el protocolo, fue el criterio de valoración principal. Este resultado se informó en 6,8% de los pacientes en el grupo *molnupiravir*, frente a 9,7% en el grupo placebo, una diferencia de 2,9% (p=0,0218). Según el protocolo, esta diferencia alcanza el umbral de la significancia estadística [3,5,8].

Los resultados basados en 1433 pacientes son menos favorables para el medicamento que los del análisis intermedio basado en 775 pacientes. En este último, el criterio de valoración “hospitalización o muerte hasta el día 29” se informó en 7,3% de los pacientes en el grupo *molnupiravir* (no hubo muertes), frente a 14,1% en el grupo placebo (incluyendo ocho muertes). Según el protocolo del estudio, esta diferencia fue estadísticamente significativa [5]. Entre los 658 pacientes que se incluyeron después de los primeros 775, el criterio de valoración “hospitalización o muerte hasta el día 29” fue más frecuente en el grupo *molnupiravir*: se informó en 6,2% de los pacientes (incluyendo una muerte), frente a 4,6% en el grupo placebo (incluyendo solo una muerte) [5,7]. Ni la empresa ni la FDA pudieron explicar estos resultados.

Estas discrepancias se podrían atribuir a posibles desviaciones del protocolo o a diferencias en los resultados obtenidos en los centros donde se reclutaron pacientes. Sin embargo, en noviembre de 2021 la EMA afirmó que no tenía ningún dato que indicara desviaciones del protocolo [5]; tampoco se pueden encontrar esos datos en los documentos publicados por la FDA [3,6]. Además, en los informes de la EMA, la FDA y la empresa no hay análisis de posibles discrepancias en los resultados obtenidos en los diferentes centros (a) [3,5,6].

Un análisis según el intervalo entre la aparición de los síntomas y el inicio del tratamiento. Cuando el intervalo entre la aparición de los síntomas y el inicio del tratamiento fue menor o igual a tres días (48% de todos los pacientes inscritos, un subgrupo que se estableció antes de la aleatorización), el criterio de valoración compuesto “hospitalización o muerte hasta el día 29” ocurrió en 7,4% de los pacientes en el grupo *molnupiravir*, frente a 8,4% de los pacientes en el grupo placebo, mientras que con un intervalo de 4 a 5 días entre la aparición de síntomas y el inicio del tratamiento, se observó este resultado en 6,2% de los pacientes en el grupo *molnupiravir*, frente a 11% en el grupo placebo [6,7].

Estos datos no demuestran que empezar el tratamiento durante los tres primeros días desde que aparecen los síntomas aporte mejores resultados que hacerlo al cuarto o quinto día.

Probablemente no existe ningún beneficio para los pacientes que ya tienen anticuerpos. Las pruebas serológicas de aproximadamente el 20% de los pacientes detectaron anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en las muestras de sangre que se tomaron al momento de ingresar al estudio. La aleatorización de los pacientes que recibirían *molnupiravir* o un placebo se hizo sin esperar los resultados de estas pruebas [7]. La EMA consideró que la presencia de anticuerpos en personas que no se habían vacunado es más probable que indique que hubo una infección previa, y no esté relacionada con una respuesta inmunitaria a la infección en curso (por la que la persona fue incluida en el estudio) [5]. En este subgrupo de pacientes con anticuerpos contra el SARS-CoV-2, el criterio compuesto “hospitalización o muerte hasta el día 29” ocurrió en 3,7% de los pacientes que recibieron *molnupiravir*, frente a 1,4% de los que recibieron el placebo, aunque el que este subgrupo se estableciera después de la aleatorización hace que estos resultados sean menos sólidos [7].

En otras palabras, la evolución de la enfermedad en todos los pacientes que tenían anticuerpos preexistentes fue más favorable en comparación con los demás, sin importar qué tratamiento recibieron. En los pacientes con un riesgo bajo de padecer la enfermedad grave, el *molnupiravir* pareció no ofrecer ningún beneficio.

En pacientes hospitalizados con covid-19, más muertes con molnupiravir. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego con 293 adultos hospitalizados por covid-19 que habían estado sintomáticos por un máximo de 10 días [3,5,6]. 76% de los pacientes habían empezado el tratamiento más de cinco días después de la aparición de los síntomas [5]. Los pacientes habían recibido, dos veces por día durante cinco días, un placebo o *molnupiravir* en dosis de 200 mg, 400 mg u 800 mg en cada administración [6]. Durante el mes siguiente, la tasa de mortalidad (mayormente por covid-19) fue de 6,9% en el grupo tratado con *molnupiravir*, frente a 2,7% en el grupo placebo [3,6]. No hubo diferencia en el tiempo de recuperación —criterio de valoración primario— entre los grupos de *molnupiravir* y de placebo (mediana de nueve días) [5]. La empresa decidió concluir el ensayo clínico [6].

Efectos adversos: anemia, etc. Los efectos adversos conocidos de los análogos de nucleósidos son preocupantes y más o menos frecuentes, dependiendo del medicamento. Por ejemplo, el

aciclovir generalmente expone a los pacientes a trastornos neuropsiquiátricos (cefaleas, mareos, confusión, alucinaciones, convulsiones, etc.) y a cristaluria, que acarrea lesiones renales agudas; la *zidovudina* puede causar trastornos hematológicos; el *tenofovir*, trastornos óseos y renales; y el *abacavir*, reacciones de hipersensibilidad graves [10,11]. En el ensayo clínico con 1433 pacientes ambulatorios se informó al menos un evento adverso en uno de cada tres pacientes en el grupo *molnupiravir*, la misma cantidad que en el grupo placebo [3]. Pero existe un factor de confusión: muchos de los eventos adversos que se informaron eran de hecho manifestaciones de la covid-19 [3,5,6]. No obstante, se observaron casos de anemia que se consideraron moderados (por ejemplo, niveles de hemoglobina de 8,5 a 10,4 g/100 ml en mujeres) en 4% de los pacientes en el grupo *molnupiravir* frente a 2% en el grupo placebo [3]. En el estudio con aproximadamente 300 pacientes hospitalizados, se informó anemia, por lo general moderada, en 22% de los pacientes en el grupo *molnupiravir* de 800 mg, frente a 8% en el grupo placebo [6]. Asimismo, teniendo en cuenta un estudio de búsqueda de dosis que se realizó con voluntarios sanos, la EMA consideró que *molnupiravir* conlleva un riesgo de erupciones cutáneas, cefaleas, mareos, náuseas, vómitos y diarrea [2,5]. Un estudio con 64 voluntarios sanos no reveló ninguna señal de seguridad en los electrocardiogramas [3]. Basándose en estudios *in vitro*, los especialistas de la FDA consideraron que *molnupiravir* parece ser mutagénico en algunas bacterias, pero no en roedores, por lo que el riesgo para los seres humanos (en un tratamiento de pocos días) parece ser bajo [6].

¿Riesgo de que surjan variantes de preocupación?

Molnupiravir —dependiendo de la dosis— causa una gama de mutaciones en el genoma del SARS-CoV-2 [5]. Estas mutaciones se estudiaron en aproximadamente 100 pacientes inscritos en el ensayo de 1433 pacientes [6]. La mediana de mutaciones genómicas del virus que aparecieron durante cinco días de tratamiento fueron mayores en los pacientes que se expusieron a *molnupiravir* que en los del grupo placebo: una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,005$) [6].

Estas mutaciones afectan en especial al gen que codifica la proteína de punta del SARS-CoV-2. Según los análisis que se hicieron a aproximadamente 250 pacientes, esas mutaciones aparecieron durante el tratamiento en casi el 35% de los pacientes expuestos a *molnupiravir*, frente a un 20% de los pacientes que recibieron un placebo [6]. Las mutaciones que surgieron durante el tratamiento —similares a las que se observaron en las variantes de preocupación— se detectaron en algunos pacientes expuestos a *molnupiravir* [6]. Estos cambios no parecen estar relacionados con la evolución de la enfermedad en esos pacientes [6].

Se desconoce hasta qué punto el uso de *molnupiravir* puede influir en la evolución del SARS-CoV-2, en lo referente a su virulencia o a su sensibilidad a los tratamientos [6].

Baja probabilidad de interacciones farmacológicas. La N-hidroxicitidina se metaboliza de la misma forma que otros ribonucleósidos [5]. La excreción renal y el metabolismo hepático parecen ser insignificantes [3]. Estudios *in vitro* no han demostrado la susceptibilidad a inductores o inhibidores enzimáticos, ni a los efectos inhibidores o inductores de varias isoenzimas del citocromo P450, particularmente de CYP3A4 [3].

La absorción intestinal de *molnupiravir* no depende del PH, por lo que mayormente no es sensible a variaciones en el PH (como ocurre después de haber tomado un antiácido) [3].

In vitro, el efecto antiviral parece no verse afectado por la presencia de antivirales como *lamivudina*, *remdesivir* o *ribavirina* [3].

Teratogénico en animales en dosis más altas que las se evaluaron en humanos. El embarazo y la lactancia fueron criterios de exclusión en el ensayo clínico principal [8,6].

Los estudios en animales demostraron embriotoxicidad, efectos teratogénicos y toxicidad materna en dosis más altas que las evaluadas en los ensayos clínicos [6]. Se observaron trastornos óseos, malformaciones, retraso del crecimiento y pérdida embrionaria [2,6].

En la práctica, a finales de diciembre de 2021, en un ensayo clínico realizado con 1433 pacientes adultos que tuvieron covid-19 sintomático durante un máximo de cinco días, y que tenían al menos un factor de riesgo para padecer la enfermedad grave, el tratamiento oral con *molnupiravir* pareció reducir parcialmente el riesgo de hospitalización por la exacerbación de la enfermedad. Sin embargo, este resultado general no es muy sólido: hay una gran incertidumbre en cuanto a la magnitud de cualquier posible efecto por las diferencias significativas y preocupantes entre los resultados que se informaron en los primeros 775 incluidos en el estudio y los que se informaron en los 658 pacientes restantes.

No se ha hecho una comparación directa con los antibióticos monoclonales inyectables *casirivimab* + *imdevimab*. Además, *molnupiravir* no parece beneficiar a pacientes que tienen anticuerpos por una infección previa. Los efectos adversos aún se desconocen en gran medida, aunque se observaron anemia (mayormente moderada), erupciones cutáneas y trastornos gastrointestinales. Se desconoce la magnitud de las consecuencias clínicas o epidemiológicas que pueden tener las mutaciones virales causadas por *molnupiravir*.

En la práctica, en diciembre de 2021 no se ha demostrado la utilidad de *molnupiravir* como tratamiento temprano para la covid-19 de leve a moderada, incluyendo para los pacientes no

vacunados que tienen más riesgo de padecer la enfermedad grave.

Notas

a- Desde la publicación de nuestro análisis, el 9 de diciembre de 2021, la FDA y la Autoridad de Salud de Francia (HAS) han publicado informes con datos más detallados del análisis final de este ensayo clínico. Estos informes no contradicen nuestras conclusiones.

Referencias

1. Prescrire Rédaction "Covid-19, formes légères à modérées" Premier Choix Prescrire, updated September 2021: 10 pages.
2. EMA "Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorised product Lagevrio (molnupiravir) available for use" 19 November 2021: 7 pages.
3. Merck "Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Document. Molnupiravir Oral Treatment of COVID-19. Application number: EUA #000108" 30 November 2021: 68 pages (+ addendum: 7 pages).
4. Kabinder F et al. "Mechanism of molnupiravir-induced Sars-CoV-2 mutagenesis" *Nat Struct Mol Biol* 2021; **28**: 740-746.
5. EMA "Public assessment report. Procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. Use of molnupiravir for the treatment of COVID-19. EMEA/H/A-(3)/1512" 19 November 2021: 90 pages.
6. FDA CDER "FDA Briefing Document. Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting" 30 November 2021: 44 pages (+ "errata": 1 page + "addendum": 3 pages).
7. Merck "Molnupiravir. U.S. Food & Drug Administration Antimicrobial Drugs Advisory Committee Slides" 30 November 2021: 80 pages.
8. "Efficacy and safety of molnupiravir (MK-4482) in non-hospitalized adult participants with COVID-19 (MK-4482-002). NCT04575597" clinicaltrials.gov accessed 28 November 2021: 9 pages.
9. Merck "Merck and Ridgeback's investigational oral antiviral molnupiravir reduced the risk of hospitalization or death by approximately 50 percent compared to placebo for patients with mild or moderate COVID-19 in positive interim analysis of phase 3 study" 1 October 2021: 6 pages.
10. Prescrire Rédaction "Aciclovir, valaciclovir et famciclovir" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
11. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.

Decisiones regulatorias poco razonadas: el caso del molnupiravir

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)

Tags: anunciar resultados en comunicados de prensa, exageración de beneficios, SARS-Co-V, MHRA, MOVE-OUT, aprobación condicionada, aprobación para uso en emergencia, aprobación acelerada, conflictos de interés, confianza en las decisiones regulatorias, ensayo clínico truncado

James Brody ha publicado un artículo en el BMJ donde, utilizando el caso de molnupiravir, cuestiona la capacidad de las agencias reguladoras para gestionar la pandemia [1], lo resumimos a continuación.

El comunicado de prensa que emitió Merck el 1 de octubre de 2021 decía que, según los resultados preliminares del estudio de Fase 3 MOVE-OUT, el molnupiravir, un análogo de los

nucleósidos que inhibe la replicación viral por mutagénesis había reducido el riesgo de hospitalización o muerte de los adultos no vacunados con infección confirmada por el SARS-Co-V con síntomas de leves a moderados que no requirieron hospitalización en un 50% durante los 29 días posteriores a la infección.

El 4 de noviembre, la agencia reguladora del Reino Unido (MHRA) concedió la aprobación condicional a molnupiravir con los datos preliminares que se utilizaron para emitir el comunicado de prensa, y el 23 de diciembre la FDA otorgó el permiso de comercialización para uso en emergencia en base a los datos completos del ensayo de Fase 3. En ambos casos la

aprobó a puerta cerrada, y según Brophy este tipo de aprobaciones no se realizan con el rigor científico necesario e impiden que se hagan las evaluaciones necesarias.

Tanto la aprobación condicionada como las aprobaciones para uso de emergencia utilizan un umbral de eficacia inferior al estándar, lo mismo que sucede cuando se utilizan los procesos de aprobación acelerada, como hizo la FDA para aprobar el aducanumab (para el Alzheimer) y el eteplirsén (para la distrofia muscular). Además, la puerta giratoria entre los empleados de las agencias reguladoras y las empresas farmacéuticas cuestionan la objetividad de las decisiones regulatorias, pues podrían verse influenciadas por los conflictos de interés de los funcionarios.

Uno de los problemas con la aprobación de molnupiravir es que, por razones poco claras, el ensayo clínico MOVE-OUT se interrumpió antes de tiempo, y cuando se publicaron los resultados del ensayo, la diferencia en el resultado primario entre el grupo experimental y el control era inferior a la que se había informado en el comunicado de prensa de Merck, y además el límite superior del intervalo de confianza del 95% se aproximaba a cero.

La debilidad de estas pruebas quedó ofuscada por el optimismo que generó el comunicado de prensa de Merck entre los políticos y el público, que los animó a exigir rápidamente el acceso al medicamento.

Se ha demostrado que los ensayos clínicos que se concluyen antes de lo programado tienden a sobreestimar el tamaño del efecto de la intervención [2]. Los ensayos truncados con menos de 200 eventos (MOVE-Out tenía 112 eventos) informaron una reducción en el riesgo relativo que era un 63% superior que la que se informó en ensayos similares que no fueron truncados. Curiosamente, la reducción del riesgo relativo del ensayo truncado MOVE-Out (0,5) es un 66% mayor que la reducción del riesgo relativo no truncado (0,3), lo que subraya los peligros de tomar decisiones basadas en un único ensayo finalizado prematuramente.

Por otra parte, para decidir si los resultados son clínicamente significativos hay que determinar la mejor manera de definir la significación clínica y asegurar que la prueba para medir la significancia de la hipótesis nula es adecuada. Según Brophy, MOVE-Out se diseñó para detectar una reducción absoluta del 6% en los ingresos hospitalarios o la muerte, por lo que es razonable aceptar que esta diferencia fuese la mínima

clínicamente significativa. El intervalo de confianza en torno a la reducción publicada en el resultado primario (-3%, IC del 95%: -5,9 a -0,1) excluye el 6%, lo que lleva a cuestionar la importancia clínica de estos resultados.

El perfil de seguridad del molnupiravir también es incierto porque MOVE-Out reclutó a una muestra demasiado pequeña para detectar efectos secundarios clínicamente importantes. Su acción mutagénica podría, en teoría, favorecer la aparición de otras variantes del SARS-CoV-2. La generalización de los resultados tampoco está clara, ya que la población del ensayo no estaba vacunada, se reclutó antes de que aparecieran las variantes más recientes, y el 70% procedían de países de ingresos bajos y medios.

Otra incertidumbre surge de dos estudios más recientes sobre el molnupiravir que no informan ningún beneficio clínico ni en pacientes ambulatorios ni en pacientes hospitalizados con covid-19 [3,4]. La importancia de que aporte beneficio clínico se ve acrecentada por los elevados costes del molnupiravir. Se espera que el tratamiento de cinco días cueste unos US\$700 (£500; €600), por lo que hay que valorar el coste-oportunidad de utilizar este medicamento.

Brophy concluye que la evidencia para incorporar el molnupiravir a la práctica habitual es frágil, y su autorización reglamentaria fue prematura, pues se basó en los resultados de ensayos truncados, que no se replicaron, y los que tomaron la decisión de recomendarlo no tuvieron en cuenta su importancia clínica ni si representaba una inversión razonable de recursos.

Documento Fuente

1. Brophy JM Molnupiravir's authorisation was premature BMJ 2022; 376:o443 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.o443> (Published 03 March 2022)

Otras referencias

- Bassler D, Briel M, Montori VM, et al., STOPIT-2 Study Group. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA2010;303:1180-7. doi:10.1001/jama.2010.310 pmid:20332404
- Walsh M, Srinathan SK, McAuley DF, et al. The statistical significance of randomized controlled trial results is frequently fragile: a case for a fragility index. J Clin Epidemiol2014;67:622-8. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.10.019 pmid:24508144
- Bassler D, Briel M, Montori VM, et al., STOPIT-2 Study Group. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA2010;303:1180-7. doi:10.1001/jama.2010.310 pmid:20332404

Testimonio ante el Comité Asesor de Medicamentos Antimicrobianos de la FDA en relación con la solicitud de autorización de uso de emergencia de molnupiravir para tratar la covid-19

(Testimony before the FDA's Antimicrobial Drugs Advisory Committee Regarding the Request for Emergency Use Authorization of Molnupiravir for Treatment of COVID-19)

Public Citizen, 10 de noviembre de 2021

<https://www.citizen.org/article/testimony-before-the-fdas-antimicrobial-drugs-advisory-committee-regarding-the-request-for-emergency-use-authorization-of-molnupiravir-for-treatment-of-covid-19/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: tratamientos covid, pandemia, SARS-CoV-2, variante delta, actividad antiviral, inmunodeprimido, toxicidad embriofetal, N 4 - hidroxicitidina

Si la FDA decide emitir una autorización para uso de emergencia (AUE) a molnupiravir para su utilización en pacientes adultos con un alto riesgo de sufrir un covid-19 grave, recomendamos lo siguiente:

(1) La FDA debería evaluar más a fondo si la dosis de 800 mg cada 12 horas proporciona una actividad antiviral eficaz y sostenida contra la variante del delta del SARS-CoV-2 in vivo.

(2) Teniendo en cuenta (a) la sólida protección que proporcionan las vacunas covid-19 contra la enfermedad grave que requiere hospitalización o provoca la muerte, (b) el beneficio general modesto, en el mejor de los casos, del molnupiravir para tratar el covid-19 leve a moderado en la población de pacientes no vacunados inscritos en el ensayo 2 y (c) los análisis de subgrupos que hasta el día 29 no muestran ninguna reducción del riesgo de hospitalización por todas las causas o de muerte entre los sujetos que dieron positivo a los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 al inicio del estudio, la FDA debería excluir a las personas totalmente vacunadas de la población de pacientes elegibles para recibir el fármaco, excepto quizás a las personas vacunadas que estén inmunodeprimidas.

(3) Dada (a) la evidencia sustancial de toxicidad embriofetal detectada en estudios preclínicos en animales, (b) el modesto beneficio del molnupiravir como tratamiento de la covid-19 de leve a moderada, y (c) la disponibilidad de productos autorizados de anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 para el tratamiento de la covid-19 de leve a moderada en individuos que están en alto riesgo de progresión a la covid-19 grave, la FDA debe excluir a las mujeres embarazadas de la población de pacientes elegibles para recibir el medicamento.

(4) Dado el riesgo potencial de toxicidad embriofetal, la agencia debe exigir que los profesionales de la salud que prescriban el medicamento, cuando esté clínicamente indicado, verifiquen que la persona en edad fértil no está embarazada. La agencia debe recomendar que todas las pacientes en edad fértil que se haya verificado que no están embarazadas, utilicen un método anticonceptivo eficaz -que incluiría la abstinencia de relaciones sexuales- durante el tratamiento con molnupiravir y durante los cuatro días posteriores a la última dosis del medicamento.

(5) Dada (a) la ausencia de datos sobre la presencia de molnupiravir o de sus metabolitos en la leche humana, (b) la detección de N 4 -hidroxicitidina en el plasma de las crías lactantes de ratas a las que se les administró molnupiravir, y (c) la evidencia sustancial en los estudios preclínicos con animales de toxicidad en huesos y cartílagos, la FDA debe recomendar que las personas en periodo de lactancia no den el pecho mientras dure el tratamiento con molnupiravir y durante los cuatro días posteriores a la última dosis del fármaco.

(6) Si la FDA emite posteriormente una AUE de otro antiviral oral cuyos beneficios conocidos y potenciales parezcan ser superiores a los del molnupiravir, que no tenga problemas de seguridad en relación con la toxicidad embriofetal, la toxicidad en huesos y cartílagos, la mutagenicidad y la aceleración del desarrollo de nuevas variantes del AMDAC 6 del SARS-CoV-2, la agencia debe considerar rápidamente si la AUE para el molnupiravir debe ser revocada.

Paxlovid para tratar los casos de covid

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)

Tags: Pfizer, antiviral, EPIC -HR, EPIC-SR, progresión a covid grave, pandemia, Bourla

Pfizer recibió la autorización para uso de emergencia de Paxlovid en diciembre de 2021, el primero de su clase para combatir el covid-19. Según el ensayo EPIC-HR (riesgo elevado), Paxlovid redujo en un 89% en el riesgo de progresión a covid-19 grave (incluida la hospitalización y la muerte) entre los pacientes de alto riesgo no vacunados [1]. El gobierno de EE UU rápidamente compró millones de dosis y desarrolló programas para asegurar la disponibilidad y el acceso al tratamiento, que es de cinco días, y "su uso no está autorizado durante más de 5 días consecutivos".

Sin embargo, pronto empezaron a surgir voces que criticaban la posible utilidad del Paxlovid para tratar los casos de covid. Un artículo publicado en The Conversation [2] afirmó que era de utilidad limitada, porque, aunque podía ser beneficioso para las personas en alto riesgo de sufrir enfermedad grave o incluso morir, como las personas mayores o que tienen hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedades cardíacas o que están inmunocomprometidas, es probable que esas personas estén en tratamiento con medicamentos que interactúan con Paxlovid, como los inmunosupresores, los anticoagulantes y los antiarrítmicos.

Por otra parte, en ese momento, solo se había estudiado en pacientes no vacunados, y no estaba claro si funcionaría en la población vacunada. Algunos se preguntaban si había que

invertir en el tratamiento o era preferible invertir esos recursos en vacunar a toda la población.

Posteriormente se empezaron a observar casos de pacientes que tras concluir el tratamiento con Paxlovid experimentaron una recaída de los síntomas. Aunque se desconocen las razones por las que esto sucede, el director general de Pfizer, Albert Bourla propuso como solución que se volviera a tratar a esos pacientes con Paxlovid, pero la FDA no estuvo de acuerdo [3]. Según la FDA no había evidencia de la eficacia de alargar el tratamiento con Paxlovid, o de repetirlo, en los pacientes con síntomas recurrentes.

Ahora se ha confirmado que los beneficios del Paxlovid son menos claros para los que no tienen un riesgo elevado de sufrir un caso grave [1]. El ensayo EPIC-SR (riesgo estándar) de Pfizer no alcanzó su criterio primario de valoración: una reducción del riesgo relativo con alivio sostenido de todos los síntomas, autoinformado por el propio paciente, durante 4 días consecutivos.

Pfizer dijo en su comunicado de prensa que se había observado una reducción no significativa del 51% en el criterio de valoración secundario (hospitalización o muerte con nirmatrelvir/ritonavir). Entre los 1.153 pacientes inscritos hasta diciembre de 2021, hubo cinco incidentes de hospitalización o muerte con el fármaco frente a 10 con placebo (0 frente a 1 muerte, respectivamente).

Un análisis de subgrupos de 721 adultos vacunados -todos con al menos un factor de riesgo para la progresión a enfermedad grave- mostró una reducción no significativa del 57% en las hospitalizaciones o muertes con el fármaco frente al placebo (3 frente a 7).

Pfizer también informó un descenso "nominalmente significativo" del 62% en el criterio de valoración secundario (visitas médicas diarias, incluyendo al servicio de urgencias, hospitalizaciones o por telemedicina) entre los pacientes tratados con el fármaco en comparación con el placebo ($P=0,0228$) en toda la población del estudio. Otro análisis preespecificado mostró una reducción del 72% en el número medio de días de hospitalización para los que recibieron nirmatrelvir/ritonavir, informó la empresa.

Los acontecimientos adversos fueron comparables, en torno al 23% en ambos grupos, y la mayoría fueron leves.

Pfizer dijo que ya no inscribirá a más pacientes en EPIC-SR por la baja tasa de hospitalización y muerte entre los pacientes sin riesgo de sufrir complicaciones por covid, y se centrará en recopilar datos sobre el impacto del fármaco en poblaciones vulnerables, incluyendo tratamientos más largos en pacientes inmunocomprometidos y en pacientes hospitalizados con enfermedad grave.

El Dr. Jeremy Faust, médico de urgencias del Brigham and Women's Hospital de Boston y redactor jefe de MedPage Today, ya había planteado anteriormente su preocupación porque Paxlovid pudiera estar siendo mal utilizado. La mayoría de los pacientes que lo toman no tienen un riesgo significativo de desarrollar una enfermedad grave, y han recibido la vacuna y a veces incluso dosis de refuerzo [1].

Las ventas de Paxlovid durante el primer trimestre alcanzaron los US\$1.500 millones, y la empresa prevé que este año las ventas globales del producto ascenderán a US\$22.000 millones [2].

Referencias

1. Fiore K. Paxlovid Misses in Standard-Risk COVID-19. MedPage Today 15 de junio de 2022. <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/99254>
2. Jackson P. What is Paxlovid and how will it help the fight against coronavirus? An infectious diseases physician answers questions on the COVID-19 pill. *The Conversation*: 28 de abril de 2022. <https://theconversation.com/what-is-Paxlovid-and-how-will-it-help-the-fight-against-coronavirus-an-infectious-diseases-physician-answers-questions-on-the-covid-19-pill-181998>
3. Becker Z. FDA rebukes Pfizer CEO's suggestion to take more Paxlovid if COVID-19 symptoms return. FiercePharma, 5 de mayo de 2022. <https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-rebukes-pfizers-suggestion-take-more-Paxlovid-if-covid-19-symptoms-return>

Innovación

Cambios principales en la actualización de la lista de medicamentos a evitar de 2022

Rev Prescrire 2022; 31 (234): 52

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: fenfluramina, Gliflozinas, gotas oftálmicas de ciclosporina, cimetidina, prednisolona + salicilato de dipropilenglicol, atapulgita, ulipristal

Cada año, *Prescrire* actualiza su evaluación de medicamentos a evitar. Como resultado de este análisis, se agregan algunos medicamentos a la lista, mientras que otros se eliminan. Esto ocurre porque la empresa farmacéutica o una autoridad de salud deciden retirar un producto del mercado o porque se está realizando una reevaluación de su balance riesgo-beneficio, que puede cambiar si, durante el análisis, surgen nuevos datos. Aquí resumimos las diferencias principales entre las listas de medicamentos a evitar de 2021 y 2022.

Un medicamento más para evitar: fenfluramina. La *fenfluramina*, una anfetamina antigua, ha sido autorizada para tratar el síndrome de Dravet, una forma rara y grave de epilepsia infantil, pero aumenta la incidencia del estado epiléptico convulsivo y a largo plazo expone a los pacientes al riesgo de padecer trastornos cardiovasculares graves.

Gliflozinas, gotas oftálmicas de ciclosporina y cimetidina, eliminadas de la lista de medicamentos a evitar. Se sacaron algunos medicamentos de la lista de *Prescrire* de medicamentos a evitar —a pesar de sus molestos perfiles de efectos adversos— al surgir datos de eficacia que demuestran mejoras en los resultados clínicos.

Las gliflozinas, o inhibidores de cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), se autorizaron para ser utilizadas en diferentes situaciones, como para tratar la diabetes tipo 1 o 2, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica. En la UE se autorizaron cuatro gliflozinas: *canagliflozina* (sola o combinada con *metformina*), *dapagliflozina* (sola o combinada con *metformina* o *saxagliptina*), *empagliflozina* (sola o combinada con *metformina* o *linagliptina*) y *ertugliflozina* (sola o combinada con *metformina* o *sitagliptina*).

Todas las gliflozinas tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable en la prevención de las complicaciones de la diabetes tipo 1 o 2. Sin embargo, los pocos datos disponibles han demostrado que el tratamiento con *dapagliflozina* reduce la mortalidad por todas las causas en los pacientes con enfermedad renal crónica de moderada a grave, la mayoría de los pacientes eran diabéticos. También se demostró una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad renal terminal tras tres años de tratamiento con *canagliflozina* entre los pacientes con nefropatía diabética, pero con un aumento sustancial del riesgo de cetoacidosis.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca con o sin diabetes, cuya actividad física permanece limitada pese a recibir tratamiento optimizado, la *dapagliflozina* reduce la incidencia de complicaciones graves de la insuficiencia cardíaca, aunque no

hay evidencia sólida que demuestre una reducción de la mortalidad.

Todas las gliflozinas comparten un perfil complicado de efectos adversos que incluye: infecciones urogenitales; infecciones graves de la piel que afectan el perineo; cetoacidosis; y, probablemente, un aumento del riesgo de amputación de dedos de los pies. A finales de 2021, sacamos a las gliflozinas de la lista de medicamentos a evitar, pero aún no está claro qué pacientes podrían obtener un verdadero beneficio.

Inicialmente, las gotas oculares de *ciclosporina* se autorizaron para el tratamiento del síndrome del ojo seco con queratitis grave. No se ha demostrado eficacia para esa indicación, más allá de su efecto placebo, pero expone a los pacientes a riesgos desproporcionados: el dolor y la irritación ocular son frecuentes, tiene efectos inmunosupresores y es posible que cause cáncer ocular o periocular. Por ello, estuvieron en nuestra lista de medicamentos a evitar de 2021. Ahora, las gotas oculares de *ciclosporina* también han sido autorizadas, con un nuevo nombre comercial, para tratar formas graves de queratoconjuntivitis vernal, un tipo de alergia estacional rara y grave. En esta situación, podrían ser una opción cuando el uso continuado de gotas oftálmicas con corticosteroides no es aconsejable.

La *cimetidina* es un antagonista de los receptores H2 de la histamina, autorizada para tratar varios trastornos gastroesofágicos. Inhibe varias isoenzimas del citocromo P450. Por lo tanto, cuando se utiliza simultáneamente con muchos otros medicamentos puede hacer que se acumulen en el organismo y potenciar sus efectos adversos dependientes de la dosis. Su balance riesgo-beneficio es desfavorable en comparación con otros antagonistas de los receptores H2 de la histamina que no exponen a los pacientes a estas interacciones farmacológicas. Sin embargo, a finales de 2021, como la *ranitidina* no está disponible en Francia, la *cimetidina* es el único antagonista de los receptores H2 de la histamina que se comercializa en una forma apta para el uso en niños con reflujo gastroesofágico complicado con esofagitis. Es una alternativa al *omeprazol*.

Premios Prescrire 2021 para medicamentos

Rev Prescrire 2022; 31 (235): 79-82

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: tozinamerán, Comirnaty, elasmomerán, Spikevax, glucagón por vía nasal, vacunas contra el covid, Givosirán, Rituximab (Mabthera), budesónida, Kaftrio, Jorveza

Cada mes, en la sección “Permisos de comercialización”, el equipo editorial de *Prescrire* indica qué nuevos productos o indicaciones —entre la multitud que se autorizaron recientemente— merecen un lugar en la lista de opciones útiles para tratamientos, y cuáles es mejor evitar. Estas conclusiones se basan en: análisis sistemáticos de los datos de evaluaciones relevantes que están disponibles sobre los nuevos medicamentos; nuevas indicaciones para medicamentos ya autorizados para situaciones clínicas diferentes; y nuevas formas farmacéuticas o nuevas dosis de medicamentos existentes.

El equipo multidisciplinario de *Prescrire* ha estado analizando medicamentos durante 41 años, libres de la influencia de las

Tres medicamentos eliminados de la lista por haber sido retirados del mercado. Los tres medicamentos que siguen tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable en todas las situaciones para las que fueron autorizados, pero los quitamos de la lista porque, a finales de 2021, ya no están disponibles en Francia, Bélgica o Suiza.

La *atapulgita*, una arcilla medicinal que se usa para tratar diferentes trastornos intestinales; se debería evitar porque está contaminada naturalmente con plomo.

La combinación a dosis fijas de *estrógenos equinos conjugados + bazedoxifena*, que contiene estrógenos y un agonista-antagonista del receptor estrogénico, tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable en el tratamiento de los síntomas de la menopausia, ya que no se han evaluado debidamente los riesgos de trombosis y de cánceres hormonodependientes.

La *prednisolona + salicilato de dipropilenglicol* de uso tópico tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable en el tratamiento del dolor relacionado con esguinces o tendinitis, ya que expone al paciente a los efectos adversos de los corticosteroides y al riesgo de reacciones de hipersensibilidad al *salicilato*.

Nuevamente en la lista: ulipristal 5 mg. Se ha vuelto a autorizar, pero es mejor evitarlo en todos los casos. *Ulirpistal* de 5 mg (Esmya) es un antagonista y agonista parcial de los receptores de la progesterona, y está autorizado para tratar los miomas uterinos. Tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable, ya que puede provocar daño hepático grave que, en ocasiones, ha culminado en un trasplante hepático. El permiso de comercialización de Esmya fue suspendido en la UE en marzo de 2020; lo quitamos de la lista de medicamentos a evitar porque ya no estaba disponible en la UE. Sin embargo, *ulipristal* de 5 mg consiguió el permiso de comercialización una vez más y está disponible en Bélgica. Por esa razón, vuelve a estar en nuestra lista de medicamentos a evitar.

empresas u otras instituciones que intervienen en el ámbito de la salud. *Prescrire* se financia exclusivamente a través de suscriptores: no recibe subsidios ni subvenciones de ningún tipo, no incluye publicidad pagada ni tiene accionistas.

Los premios de *Prescrire* para medicamentos otorgados en 2021 se basan en los análisis publicados en la sección “Permisos de comercialización” de nuestra edición en francés durante 2021. Estos premios reconocen a los productos que representan un avance terapéutico porque tienen una eficacia mayor que la de los tratamientos existentes, provocan efectos adversos menos graves o con menos frecuencia (siempre que tengan una eficacia similar), o permiten que un medicamento se use de manera más fácil o más segura.

Nueve premios para medicamentos en 2021, incluyendo dos Pilules d'Or (Píldoras Dorada)

Dos medicamentos analizados en 2021 representan un avance terapéutico enorme, digno del premio *Pilule d'Or* (Premio Píldora Dorada). Cinco medicamentos ganaron un lugar en la Lista de Honor de 2021, y dos medicamentos se incluyeron en la lista de Notables.

Tozinamerán, elasmomérán y covid-19: una reducción marcada del riesgo de padecer la enfermedad sintomática, incluyendo la enfermedad grave. Uno de los desarrollos más importantes durante 2021 fue la aparición de varias vacunas contra la covid-19. Dos de ellas se elaboran con ácido ribonucleico mensajero (ARNm): *tozinamerán* (Comirnaty, BioNTech y Pfizer) y *elasmomérán* (Spikevax, Moderna).

En los ensayos clínicos realizados durante 2020 con decenas de miles de personas, estas vacunas redujeron en gran medida el riesgo de padecer la enfermedad sintomática en el corto plazo. Varios estudios epidemiológicos realizados durante 2021 demostraron que estas vacunas son efectivas para prevenir las formas graves de la covid-19 durante los meses posteriores a la vacunación (incluyendo la covid-19 provocada por la mayoría de las variantes del SARS-CoV-2 que circulaban durante 2021). Una gran incógnita que persiste es qué tan efectivas serán contra las nuevas variantes que puedan surgir.

La eficacia de estas vacunas en adolescentes es probablemente similar a la que tiene en los adultos. Pero, ya que la covid-19 no suele ser grave en la adolescencia, la vacunación ofrece un beneficio personal limitado para este grupo etario. La vacunación masiva probablemente beneficia a todos al reducir los efectos sociales de la epidemia.

Tal como sucede con otras vacunas, los efectos adversos principales a corto plazo de *tozinamerán* y *elasmomérán* son las reacciones locales y sistémicas frecuentes. Se informaron casos raros de pericarditis y miocarditis durante las campañas de vacunación, sobre todo en adolescentes y hombres jóvenes; la mayoría de los casos se resolvieron en pocos días. Otros efectos adversos graves que se informaron después de haber recibido una de estas vacunas fueron principalmente reacciones de hipersensibilidad, síndrome de Guillain-Barré, hemofilia adquirida y reactivación del virus. Aún persisten algunas incógnitas en torno a los posibles efectos adversos a largo plazo.

Estas vacunas representaron un enorme avance terapéutico en el contexto de la pandemia de covid-19 en 2021, y, por lo tanto, ambas recibieron el premio *Pilule d'Or*. Constituyen una medida adicional de prevención, además de las que se adoptan para reducir la transmisión, como el distanciamiento social, la higiene respiratoria y la higiene de manos, y el uso de mascarillas.

Glucagón por vía nasal: es más fácil de usar que el subcutáneo o el intramuscular. *Glucagón*, una hormona que eleva los niveles de glucosa en sangre, es un medicamento esencial para tratar la hipoglucemia en los pacientes diabéticos tratados con insulina que han perdido el conocimiento.

El Glucagón ha estado disponible durante muchos años en forma de polvo que se debe reconstituir y formar una solución para poderlo inyectar subcutánea o intramuscularmente.

Ahora el *glucagón* se comercializa en Europa en forma de polvo para administrar por vía nasal como aerosol nasal seco (Baqsimi). El *glucagón* intranasal y el inyectable tienen una eficacia similar. La facilidad de uso de este aerosol, listo para usar, representa un avance terapéutico en las situaciones en las que se requiere un tratamiento urgente, sobre todo cuando no se está en un entorno médico, por lo que *glucagón* por vía nasal obtuvo un lugar en la Lista de Honor de este año. Es importante que los cuidadores, la familia y los amigos de los pacientes con diabetes sepan cuándo y cómo utilizar este producto.

Vacunas anticovid-19 Ad26.CoV2-S y ChAdOx1-S, cuando las vacunas de ARN mensajero no están disponibles. Además de las vacunas de ARN mensajero, en 2021 se aprobaron dos vacunas de vector viral en la UE: *vacuna contra la covid-19 Ad26.CoV2-S* (Covid-19 Vaccine Janssen, Janssen-Cilag) y *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* (Vaxzevria, AstraZeneca).

En los ensayos clínicos realizados con decenas de miles de personas en 2020 durante la pandemia, estas vacunas redujeron el riesgo, en el corto plazo, de padecer la covid-19 sintomática y de ser hospitalizados. Una gran incógnita que persiste es qué tan efectivas serán contra las nuevas variantes del SARS-CoV-2 que vayan surgiendo.

Los efectos adversos a corto plazo de estas vacunas son los que se presentan frecuentemente con la mayoría de las vacunas, principalmente las reacciones locales y sistémicas frecuentes. Durante las campañas de vacunación se identificaron, como efectos adversos, casos raros pero graves de trombosis, con trombocitopenia o hemorragia. Tal como sucede con las vacunas de ARN mensajero, persisten incógnitas sobre sus efectos adversos a largo plazo.

En la práctica, estas trombosis son lo suficientemente graves como para ubicar a estas vacunas entre el segundo grupo de opciones, después de las vacunas de ARN mensajero. Fueron muy útiles durante 2021 en las regiones en donde la logística, la disponibilidad o el costo dificultaron el acceso a las vacunas de ARN mensajero e imposibilitaron su uso. Por tanto, estas dos vacunas, que constituyen una herramienta más en la lucha contra la epidemia de covid-19, figuran en la Lista de Honor de este año.

Givosirán para tratar la porfiria hepática aguda: menos ataques, o ningún ataque en algunos pacientes, al menos en el corto plazo. Las porfirias hepáticas agudas son enfermedades raras que se caracterizan por la acumulación de ciertos precursores tóxicos del hemo, una molécula que contiene hierro y está presente, por ejemplo, en la hemoglobina. Esto provoca ataques graves, caracterizados por dolor abdominal intenso, a menudo acompañado de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Estos ataques constituyen una emergencia médica y, si no se tratan, pueden ser mortales. Las complicaciones a largo plazo son renales, hepáticas y neurológicas.

El tratamiento habitual para los ataques es el *hemo arginato*, que a menudo se usa fuera de indicación para prevenirlos. Este tratamiento preventivo presenta complicaciones, ya que se necesitan de una a cuatro infusiones intravenosas por mes.

Givosirán (Givlaari) es un ácido ribonucleico “pequeño de interferencia” (SiRNA), que se ha autorizado para la prevención de los ataques de porfiria hepática aguda. En un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo, realizado con 94 pacientes, la media estimada de ataques que requirieron hospitalización, una consulta médica urgente o la administración de *hemo arginato* fue de 3 ataques por paciente por año en el grupo de *givosirán*, frente a 12 ataques por paciente por año en el grupo placebo. 50% de los pacientes en el grupo de *givosirán* no tuvieron ataques durante este ensayo clínico de 6 meses, frente al 17% en el grupo placebo.

Los principales efectos adversos de *givosirán* son: reacciones en el sitio de la inyección; reacciones de hipersensibilidad; trastornos hepáticos; y trastornos renales, incluyendo la insuficiencia renal. *Givosirán* es un tratamiento más conveniente que el *hemo arginato* porque se administra una vez por mes mediante una inyección subcutánea.

Estos datos le dieron a *givosirán* un lugar en la Lista de Honor de 2021. La posibilidad de que *givosirán* pueda prevenir las complicaciones de la enfermedad es una hipótesis que, para finales de 2021, aún no se ha probado.

Rituximab para el pénfigo vulgar de moderado a grave: más pacientes lograron una remisión sostenida. El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmune crónica rara, potencialmente grave y, en algunos casos, mortal, que se caracteriza por ampollas y úlceras en la piel y en las membranas mucosas.

Rituximab (Mabthera, u otras marcas comerciales) se evaluó para este problema clínico en dos ensayos clínicos comparativos. En un ensayo, se utilizó *rituximab* junto con la terapia corticoesteroides sistémica y se comparó con la misma terapia sin *rituximab*. En el otro ensayo clínico, se comparó con *micofenolato de mofetilo* —un inmunosupresor que a veces se utiliza en esta situación— en pacientes que estaban recibiendo un corticoesteroide por vía oral. En ambos ensayos clínicos, *rituximab* aumentó las probabilidades de lograr la remisión. En el ensayo clínico que comparó *rituximab* con un corticoesteroide frente a un corticoesteroide solo, la mediana de la duración de la remisión fue de 16 meses en el grupo *rituximab*, frente a 4 meses en el otro grupo. En el otro ensayo clínico, después de un año de tratamiento, 40% de los pacientes en el grupo de *rituximab* habían estado en remisión completa durante al menos 16 semanas consecutivas, frente al 9,5% en el grupo tratado con *micofenolato de mofetilo*.

Los efectos adversos principales de *rituximab* son: infecciones; reacciones a la infusión intravenosa; reacciones de hipersensibilidad; trastornos cardíacos; trastornos hematológicos; enfermedad pulmonar intersticial; y cáncer.

Se otorgó un lugar a *rituximab* en la Lista de Honor de 2021 por su eficacia demostrada para tratar el pénfigo vulgar.

Comprimidos bucodispersables de budesonida para la esofagitis eosinofílica: alivio de los síntomas en casi la mitad de los pacientes. La esofagitis eosinofílica es una enfermedad autoinmune crónica. Sus síntomas, como la disfagia, dificultan la alimentación y pueden afectar en gran manera la vida diaria del paciente. Las complicaciones potenciales son: obstrucción total

del esófago con alimentos, que se tengan que eliminar con una endoscopia; en casos raros, ruptura o perforación del esófago; y, a largo plazo, fibrosis de esófago.

En dos ensayos clínicos con un poco más de 200 pacientes, casi un 50% más de los pacientes en los grupos tratados con comprimidos de *budesonida* bucodispersable (Jorveza) —en comparación con los grupos placebo— obtuvieron alivio de los síntomas de disfagia.

Los efectos adversos principales de los comprimidos de *budesonida* bucodispersable son la candidiasis local y los efectos adversos sistémicos de los corticoesteroides, sobre todo con el uso prolongado. La disponibilidad de los comprimidos bucodispersables, sustentada por la seguridad que le otorga el permiso de comercialización, es un desarrollo bien recibido para tratar este problema, para el cual a menudo se utilizaban, fuera de indicación, formas de *budesonida* diseñadas para ser inhaladas.

El avance terapéutico que ofrecen estos comprimidos bucodispersables justifica que tenga un lugar entre los medicamentos Notables de este año. Sin embargo, es una pena que no se haya comparado su uso como tratamiento continuo con una estrategia de tratamiento intermitente en la que se podría usar *budesonida* solo cuando reaparezcan los síntomas; así se reduciría la posibilidad de padecer los efectos adversos de este medicamento.

Ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor para la fibrosis quística con al menos una mutación F508del: alivio de los síntomas respiratorios y, en ocasiones, menos exacerbaciones. La fibrosis quística es un trastorno genético grave causado por mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)). La mutación más frecuente es la F508del (o deltaF508).

En pacientes con fibrosis quística y al menos una mutación F508del en el gen CFTR, la terapia triple con los “moduladores” de CFTR ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Kaftrio) alivió los síntomas respiratorios en cuatro ensayos clínicos comparativos, con una duración máxima de 24 semanas, en un total de 943 pacientes. Ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor también reducen la incidencia de la exacerbación en pacientes heterocigóticos con una mutación F508del y una segunda mutación que resulta en una función mínima de la proteína CFTR.

Se debe comparar la eficacia del tratamiento triple a base de ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor con los daños que produce, en especial de: infecciones de las vías respiratorias altas; trastornos hepáticos; erupciones cutáneas; trastornos musculares; y numerosas interacciones farmacológicas.

Consideramos que este tratamiento triple es “notable” principalmente por su eficacia demostrada, aunque trata sobre todo los síntomas y a corto plazo. Aún se desconoce cualquier daño a largo plazo o cualquier efecto sobre el progreso de la enfermedad.

Premios Prescrire 2021 para Medicamentos

Premio Pilule d'Or / Píldora Dorada 2021 • COMIRNATY (tozinamerán) – BioNTech (representante en Francia: Pfizer)

El premio Píldora Dorada se otorga a los medicamentos que representan un gran avance terapéutico en un campo en el que no existían tratamientos disponibles.

• **SPIKEVAX (elasomerán) – Moderna**

Para la inmunización activa contra el virus SARS-CoV-2, para prevenir la covid-19.

Lista de Honor 2021 • BAQSIMI (glucagón por vía nasal) – Lilly

Para la hipoglucemia grave en pacientes diabéticos mayores de cuatro años.

Los medicamentos que se incluyen en la Lista de Honor constituyen un claro avance para algunos pacientes en comparación con las opciones terapéuticas existentes, aunque con algunas limitaciones.

• **VACUNA JANSSEN CONTRA LA COVID-19 (vacuna contra la covid-19 Ad26.CoV2-S) – Janssen-Cilag**

Para inmunización activa contra el virus SARS-CoV-2, para prevenir la covid-19.

• **GIVLAARI (givosirán) – Alnylam**

Para la porfiria hepática aguda en pacientes mayores de 12 años.

• **MABTHERA u otras marcas (rituximab) – Roche**

Para el pénfigo vulgar de moderado a grave en adultos

• **VAXZEVRIA (vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S) – AstraZeneca**

Para la inmunización activa contra el virus SARS-CoV-2 para prevenir la covid-19.

Notable en 2021 • JORVEZA (comprimidos de budesonida bucodispersable) – Dr. Falk Pharma

Para la esofagitis eosinofílica en adultos.

Los medicamentos que se consideran “Notables” proveen una mejora modesta en el cuidado de los pacientes.

• **KAFTRIO (ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor) – Vertex Pharmaceuticals**

Para la fibrosis quística en pacientes mayores de 12 años con al menos una mutación F508del en el gen CFTR.

Premios a la Información 2021

Los Premios a la Información anuales de *Prescrire* se basan en la calidad de la documentación y la información que proveen las empresas farmacéuticas en respuesta a solicitudes de nuestro equipo editorial. *Prescrire* usa esta documentación cuando se analizan los productos nuevos y se preparan los artículos que se publican en la sección “Permisos de comercialización” de nuestra edición en francés. Usando nuestra metodología sistemática, *Prescrire* compara y contrasta la información y los datos obtenidos con los datos que provienen de otras fuentes, incluyendo autoridades de salud y literatura científica.

¿Qué información solicitamos a las empresas farmacéuticas?

Las empresas farmacéuticas tienen una gran cantidad de información sobre sus medicamentos, desde las primeras etapas de su desarrollo hasta su retiro del mercado, datos que son útiles para profesionales de la salud y pacientes, ya que les ayuda a usar estos medicamentos de manera apropiada y de la forma más segura posible. La estrategia de *Prescrire* consiste en solicitar a las compañías farmacéuticas que nos envíen información sobre su medicamento, en especial: datos de las evaluaciones de eficacia; efectos adversos e interacciones (informes detallados de estudios clínicos, datos de farmacovigilancia y datos enviados a las autoridades de salud); elementos del envase; las condiciones en las que los pacientes pueden acceder al medicamento; y la fecha planeada para su introducción en el mercado o las razones para su retirada del mercado.

Solo 3 de las 84 empresas contactadas llegaron a la Lista de Honor de este año. Durante 2021, *Prescrire* solicitó información de 84 empresas farmacéuticas. Tres de ellas obtuvieron un lugar en la Lista de Honor de este año por proveer información de alta calidad en el tiempo debido: Arrow Génériques, Accord Healthcare y EG Labo. Y una de estas tres empresas, Arrow Génériques, obtuvo la calificación de “Sobresaliente” por proveer información especialmente significativa. En el extremo opuesto, 17 empresas decidieron no enviar información. No respondieron a nuestras solicitudes reiteradas, o solo enviaron algunos documentos con poca información. Estas empresas recibieron una “tarjeta roja”.

Vacunas contra la covid-19: publicación selectiva de la información. El 2021 se caracterizó por la rápida distribución de las vacunas contra la covid-19. Las empresas farmacéuticas implicadas —principalmente AstraZeneca, Janssen-Cilag, Moderna y Pfizer— hicieron anuncios frecuentes sobre la eficacia de sus vacunas, a menudo mediante comunicados de prensa, a veces incluso antes de que se divulgaran los resultados de los ensayos clínicos en publicaciones científicas con revisión por pares. Este flujo constante de anuncios contrasta con la poca información que recibió *Prescrire*, pese a haber hecho muchas solicitudes específicas. Solo dos empresas respondieron: Moderna simplemente nos envió el resumen de características del producto (RCP) de su vacuna; Pfizer nos envió enlaces a sitios de internet que nos dirigían a datos administrativos y documentos publicados que eran fáciles de obtener de todas maneras. Dado el nivel de desconfianza que existía en algunos sectores hacia las vacunas contra la covid-19, habría sido mejor que las empresas farmacéuticas hubieran compartido oportunamente con equipos independientes como *Prescrire* los datos científicos generados para evaluar la eficacia de su vacuna y los datos recolectados sobre sus efectos adversos: así habrían podido publicar conclusiones independientes sobre estos resultados y sobre las incógnitas que aún persisten.

En 2021, el acceso a los datos en poder de las empresas farmacéuticas aún era insuficiente. Al igual que en años anteriores, muchas empresas farmacéuticas decidieron no compartir con *Prescrire* los datos útiles que estaban en su poder, y no permitieron que un equipo independiente realizara su propio análisis. Compartir la información relevante relacionada con la evaluación de eficacia, los efectos adversos conocidos y el envasado con todas las partes interesadas permite que el cuidado

de la salud se base en la evidencia científica más completa posible, sin esconder las incógnitas.

Premios *Prescrire* a la información

De las 84 empresas que contactamos para obtener información, 3 llegaron a la Lista de Honor
64 no están en la Lista de Honor, pero tampoco recibieron una “tarjeta roja”
17 compañías recibieron una “tarjeta roja”

Lista de honor
Arrow Génériques (Sobresaliente)
Accord Healthcare
EG Labo

Tarjetas rojas
Alexion, ALK-Abelló, Almirall, Bailleul, Bayer Healthcare, Biocodex, Centre Spécialités Pharmaceutiques, Gedeon Richter, Janssen Cilag, Kyowa Kirin Pharma, Menarini, MSD, Omega Pharma, Pharmablue, Sanofi Aventis, Shionogi, Teva Santé

La industria farmacéutica y la falta de innovación

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)

Tags: agencias reguladoras, oncología, ánimo de lucro, contribuir a la ciencia, responder a accionistas, cambio en conducta de la industria, minimizar el riesgo de fracaso, aumento de precios, bolsa de valores, gasto farmacéutico, gasto farmacéutico como parte del gasto en salud

Robert Pearl ha publicado en Forbes un artículo en el que discute la falta de innovación farmacéutica [1]. El artículo, que resumimos a continuación dice que, en los últimos 12 meses, la FDA ha aprobado 42 medicamentos nuevos. A juzgar por los hiperbólicos comunicados de prensa, estaríamos en un momento de gran innovación. Sin embargo, Pearl confirma que los grandes avances farmacéuticos son extremadamente raros. La inmensa mayoría de los fármacos "superventas" representan una mejora mínima (si es que hay alguna) respecto a los tratamientos existentes.

Según el autor esto se debe a que la industria se rige por el principio de maximizar los beneficios del medicamento minimizando el riesgo de fracaso. Afirma que esto no siempre ha sido así, y menciona ejemplos de medicamentos que requirieron un gran esfuerzo y mucho tiempo de investigación, incurriendo en costos elevados que podían llevar a las empresas involucradas a la quiebra. Nombra los ejemplos de la insulina y la penicilina, descubiertas en 1921 y 1928, respectivamente; la mecloretamina, un arma de guerra química de la década de 1940 que se utiliza en quimioterapia; la clorpromazina descubierta en 1951; los anticonceptivos; y la zidovudina o AZT para tratar el VIH/SIDA.

En esa época, como dijo George Merck en 1950, al final de su mandato de 25 años como director general de Merck: "Intentamos no olvidar nunca que la medicina es para la gente. No es para generar beneficios. Los beneficios vienen después".

El cambio de perspectiva ocurrió en la década de 1980, cuando se desregularon las empresas y se disparó la bolsa de valores. Durante los 12 años siguientes las acciones de las farmacéuticas se dispararon más de un 950%. En la década de 1990, los enormes salarios de los directivos y los precios desorbitados de los medicamentos se habían convertido en la norma. La industria dejó de centrarse en salvar vidas y empezó a priorizar el aumento del valor para los accionistas, y empezaron a subir los precios.

En EE UU, entre 1960 y 1980, las ventas de medicamentos de venta con receta se mantuvieron bastante estables como porcentaje del producto interno bruto de EE UU, consumiendo sólo el 5% del gasto en salud. Entre 1980 y 2000, las ventas se

triplicaron, y en la actualidad representan el 16,7% de todo el gasto en salud.

Un informe descubrió que 9 de los 10 principales fabricantes de medicamentos gastan miles de millones más en marketing que en I+D. Otra investigación señaló que 80 centavos de cada dólar de las ventas de medicamentos de venta con receta se destinan a algo distinto de I+D, tales como beneficios, gastos generales, impuestos, etc [2]. Es más, un análisis de 2019 encontró que los fabricantes de medicamentos podrían permitirse perder mil millones de dólares en ventas y seguir siendo el sector industrial más rentable de la nación.

Para aumentar las ventas, las empresas invierten en promoción. Los productores de dos medicamentos Aduhelm y Trodelvy, de eficacia limitada o nula para tratar el Alzheimer y el cáncer de mama, han emitido un total de 70 comunicados de prensa sobre sus respectivos medicamentos estrella (34 de Biogen y 36 de Gilead).

Los cerca de 90 fármacos oncológicos nuevos que la FDA ha aprobado durante este siglo, han producido un aumento medio de la esperanza de vida es de apenas 73 días.

El desarrollo de las vacunas covid ha representado un riesgo mínimo para las empresas, ya que el gobierno federal pagó gran parte de los costes de desarrollo a través de décadas de investigación financiada por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) y minimizó los riesgos para las empresas adelantando US\$18.000 millones.

Al centrarse en los beneficios económicos, las empresas no invierten en desarrollar productos para responder a las necesidades clínicas, como por ejemplo los antibióticos, porque generalmente se utilizan por periodos cortos y no les resultan rentables. En cambio, están invirtiendo en más de 600 medicamentos contra el cáncer, porque los pueden vender a precios altos – US\$120.000 o más por año.

Referencias

1. Pearl R. Breaking The Rules Of Healthcare: Overpaying For Drugs That Underachieve. Forbes, 13 de junio de 2022. <https://www.forbes.com/sites/robertpearl/2022/06/13/breaking-the-rules-of-healthcare-overpaying-for-drugs-that-underachieve/?sh=40a1c6c02c43>

2. GAO. Drug Industry: Profits, Research, and Development Spending, and Merger and Acquisition Deals, GAO- 18-10, noviembre 2017 <https://www.gao.gov/assets/690/689292.pdf>

3. Mahase E. FDA allows drugs without proven clinical benefit to languish for years on accelerated pathway BMJ 2021; 374 :n1898 doi:10.1136/bmj.n1898

Ofatumumab (KESIMPTA) para la esclerosis múltiple

Rev Prescrire 2022; 31 (236): 90-91

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: interferón beta, anticuerpos monoclonales, inmunosupresores, teriflunomida, linfocitopenia

NADA NUEVO

No hay ensayos clínicos comparativos con *interferón beta*, y se observan los efectos adversos conocidos de los anticuerpos monoclonales anti-CD20, relacionados sobre todo con sus efectos inmunosupresores y con el hecho de que son proteínas.

KESIMPTA - *ofatumumab* solución para inyección subcutánea • **20 mg** de *ofatumumab* (50 mg/ml) pluma precargada Novartis Pharma

■ **Inmunosupresor; anticuerpo monoclonal anti-CD20**

■ **Indicación:** “pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (...) con la enfermedad activa”.

[procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 20 mg por inyección subcutánea, inicialmente una vez por semana en las semanas 0, 1 y 2, ninguna inyección en la semana 3, y una vez por mes a partir de la semana 4.

La esclerosis múltiple se caracteriza por la aparición o el empeoramiento de trastornos neurológicos, normalmente seguidos de una evolución “remitente-recurrente”, en la que las recaídas se alternan con períodos de remisión total o parcial. Normalmente progresa a una forma “secundaria progresiva”, que se caracteriza por el empeoramiento constante de los trastornos neurológicos y la discapacidad, con o sin recaídas. La “recaída” de la esclerosis múltiple incluye la forma remitente-recurrente y la forma secundaria progresiva con recaídas [1-3]. A falta de una mejor alternativa, el tratamiento de primera línea para los pacientes con modalidades de recaída es el *interferón beta*. En promedio, previene aproximadamente una recaída cada tres años. Su efecto a largo plazo en el progreso de la discapacidad no está claro, y suele ser mal tolerado. En ensayos clínicos, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 *ocrelizumab* fue un poco más eficaz que el *interferón beta* (se estima que previene una recaída más cada siete a ocho años), aunque aún existe incertidumbre respecto a sus efectos adversos a largo plazo, sobre todo el riesgo de cáncer. El inmunosupresor *teriflunomida* no es más eficaz que el *interferón beta*, y tiene muchos efectos adversos (a veces graves): lesiones hepáticas, leucocitopenia e infecciones, y neuropatía periférica [1,2,4].

Ofatumumab, otro anticuerpo anti-CD20, había sido autorizado en la década de 2010 con la marca comercial Arzerra, para tratar la leucemia linfocítica crónica. Se administraba mediante una infusión intravenosa en dosis de alrededor de 1000 mg por mes. La empresa dejó de comercializarlo en 2019 [5,6].

En 2021, en la UE se otorgó el permiso de comercialización a *ofatumumab* con la marca Kesimpta, para tratar las modalidades de la esclerosis múltiple con recaída, en dosis mucho más bajas que las que se habían autorizado para la leucemia linfocítica

crónica (alrededor de 20 mg por mes mediante inyecciones subcutáneas) [7].

Para este problema, no se evaluó el *ofatumumab* en comparación con el *interferón beta* u *ocrelizumab*. En lugar de eso, se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego frente a *teriflunomida*, con un total de 1.882 pacientes. 94% de los pacientes sufrían esclerosis múltiple remitente-recurrente, con una invalidez moderada en promedio. Aproximadamente el 60% de los pacientes habían recibido un tratamiento “modificador de la enfermedad” anteriormente, principalmente el *interferón beta*. El informe de evaluación publicado por la EMA no menciona por qué se abandonó este tratamiento [3,7,8].

Después de que la mitad de los pacientes recibieran un seguimiento por aproximadamente 1,5 años o más, el promedio anual de recaídas por paciente fue de aproximadamente 0,11 en los grupos de *ofatumumab*, frente a 0,24 en los grupos de *teriflunomida* ($p < 0,001$). Suponiendo que las tasas de recaídas permanecieran estables con el tiempo, esto significa que el *ofatumumab* prevendría una recaída más que la *teriflunomida* cada siete u ocho años. Dos años después del inicio del tratamiento, la proporción estimada de pacientes cuya invalidez había empeorado y permaneció en esa condición por al menos seis meses fue de 8% en los grupos tratados con *ofatumumab*, frente a 12% en los grupos que recibieron *teriflunomida* ($p = 0,012$) [3,7].

Los efectos adversos de *ofatumumab* son comunes a todos los anticuerpos anti-CD20 —que se deben mayormente a su efecto inmunosupresor—, tales como neutropenia y linfocitopenia, infecciones (que a veces son graves, incluyendo encefalopatía), reducción de la eficacia de las vacunas, infecciones generalizadas después de la administración de vacunas vivas, y probablemente cáncer. Otros efectos adversos, como las reacciones a la infusión intravenosa, se deben a que los anticuerpos monoclonales son proteínas. Cuando se utilizaron dosis altas en hematología, *ofatumumab* también provocó trastornos cardíacos, que, en algunos casos, fueron mortales [1,3,7,9,10].

En los ensayos clínicos descritos anteriormente, que evaluaron a *ofatumumab* en dosis bajas, se informaron efectos adversos graves (sobre todo infecciones) en 9,1% de los pacientes en los grupos que recibieron *ofatumumab*, frente a 7,9% en los grupos tratados con *teriflunomida*. La incidencia de trastornos cardíacos, combinando los de diferente gravedad, fue de aproximadamente el 3%, sin diferencia notable entre los grupos. Pero el historial de cardiopatía fue un criterio de exclusión en estos ensayos clínicos [7,8].

Se debería evitar utilizar *ofatumumab* durante el embarazo por la escasez de datos disponibles y el riesgo de inmunosupresión neonatal. El resumen de características del producto (RCP) recomienda que las mujeres que pudieran quedar embarazadas utilicen anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y hasta seis meses después de haberlo descontinuado [11].

La solución de *ofatumumab* se ofrece en una pluma precargada, equipada con un sistema para cubrir la aguja una vez se ha administrado la inyección. Después de la etapa inicial del tratamiento, se administra la solución cada cuatro semanas mediante inyecciones subcutáneas de manera ambulatoria, con la posibilidad de que lo hagan los pacientes mismos en sus hogares, mientras que el *ocrelizumab* se administra mediante infusiones intravenosas cada seis meses, en un hospital. Durante la administración, un sonido de clic indica que ha comenzado la inyección, y un segundo sonido de clic indica que ya está casi completa. El dispositivo se presiona con firmeza contra la piel hasta que un indicador verde aparece en la pantalla, que confirma que la inyección se completó [1,11].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Novartis nos entregó documentos administrativos, artículos publicados y elementos del empaquetado.

Revisión de la literatura hasta el 4 de noviembre de 2021

1. Prescrire Editorial Staff “Ocrelizumab - Ocrevus”. In multiple sclerosis: uncertain long-term harm-benefit balance” *Prescrire Int* 2019; 28 (203): 92-94.
2. Prescrire Editorial Staff “Siponimod (Mayzent®) and secondary progressive multiple sclerosis” *Prescrire Int* 2021; 30 (229): 206-207.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Kesimpta” 2 June 2021: 33 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Teriflunomide. Multiple sclerosis: just a metabolite of leflunomide” *Prescrire Int* 2015; 24 (158): 61-64.
5. Prescrire Rédaction “Ofatumumab (Arzerra®) et leucémie lymphoïde chronique en rechute. Pas d’allongement démontré de la durée de vie” *Rev Prescrire* 2018; 38 (411): 16-17.
6. Prescrire Rédaction “Arrêts de commercialisation-Arzerra® solutions à diluer pour perfusion” *Rev Prescrire* 2019; 39 (429): 506.
7. EMA - CHMP “Public assessment report for Kesimpta. EMEA/H/C/005410/ 0000” 28 January 2021: 138 pages.
8. Hauser SL et al. “Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis” *N Engl J Med* 2020; 383 (6): 546-557 + protocol: 694 pages.
9. Prescrire Editorial Staff “Ofatumumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. No clear advantages when added to chlorambucil” *Prescrire Int* 2015; 24 (165): 262-263.
10. Prescrire Rédaction “Rituximab et ocrelizumab” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2022.
11. EMA “SPC + PIL-Kesimpta” 12 May 2021: 61 pages.

Sofosbuvir (Sovaldi), sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni) para la hepatitis C crónica desde los 3 años

Rev Prescrire 2022; 31 (234): 37-38

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: inhibidores de la polimerasa de ARN NS5B, inhibidores de la proteína NS5A, Gilead

En ensayos clínicos no comparativos, en los que participaron 180 niños de 3 a 11 años, el tratamiento con *sofosbuvir* combinado con *ribavirin* o *ledipasvir* tuvo una eficacia antiviral en casi todos los niños, siempre que el genotipo del virus anticipara la eficacia antiviral de la combinación.

SOVALDI – sofosbuvir en comprimidos y gránulos en sobre 200 mg o 400 mg de *sofosbuvir* por comprimido

150 mg o 200 mg de *sofosbuvir* por sobre

HARVONI – sofosbuvir + ledipasvir en comprimidos y gránulos en sobres

200 mg de *sofosbuvir* + 45 mg de *ledipasvir* o 400 mg de *sofosbuvir* + 90 mg de *ledipasvir* por comprimido

150 mg de *sofosbuvir* + 33,75 mg de *ledipasvir* o 200 mg de *sofosbuvir* + 45 mg de *ledipasvir* por sobre

Gilead Sciences

Antivirales; inhibidores de la polimerasa de ARN NS5B + inhibidores de la proteína NS5A

Nueva indicación: “hepatitis C crónica en (...) pacientes pediátricos de 3 años en adelante” [procedimiento centralizado UE]

Dosis: la elección entre *sofosbuvir* + *ribavirin*, *sofosbuvir* + *ledipasvir*, or *sofosbuvir* + *ledipasvir* + *ribavirin*, así como la duración del tratamiento (12 a 24 semanas) dependen

especialmente del tipo de virus. La dosis que se debe tomar una vez al día es:

- niños que pesan menos de 17 kg: 150 mg de *sofosbuvir*; 33,75 mg de *ledipasvir*;
- niños que pesan entre 17 kg y 35 kg: 200 mg de *sofosbuvir*; 45 mg de *ledipasvir*;
- niños que pesan más de 35 kg: 400 mg de *sofosbuvir*; 90 mg de *ledipasvir*.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es rara en niños [1]. El avance de los casos de hepatitis C crónica es más lento que en los adultos; la infección suele ser asintomática y el daño hepático es leve, sin grandes elevaciones de la transaminasa [1-3].

Por su gran eficacia, los antivirales que inhiben algunas proteínas del VHC —que se comercializan desde principios de la década de 2010— han cambiado la estrategia terapéutica en adultos y adolescentes [1,2]. A mediados de 2021, cuando se considera tratar a los niños, la principal opción disponible es la combinación de *sofosbuvir* (un inhibidor de la polimerasa de ARN NS5B del VHC) y *velpatasvir* (un inhibidor de la proteína NS5B del VHC), que tienen una eficacia antiviral alta, sin importar el genotipo del virus. A finales de septiembre de 2021, esta combinación estaba autorizada en la UE para tratar a los niños mayores de 6 años.

Se han autorizado las combinaciones de *sofosbuvir* + *ribavirin* (un análogo de nucleósidos) y *sofosbuvir* + *ledipasvir* para tratar a niños de 3 a 11 años. Además de los comprimidos de 400 mg de *sofosbuvir* o 400 mg de *sofosbuvir* + 90 mg de *ledipasvir*, también se autorizaron comprimidos y sobres de gránulos que contienen dosis más bajas [3]. Estas combinaciones ya estaban autorizadas en la UE para tratar a adolescentes y adultos [2]. La elección entre estas dos combinaciones depende principalmente del genotipo del virus [4].

La evaluación clínica de las combinaciones de *sofosbuvir* + *ledipasvir* y *sofosbuvir* + *ribavirin* en niños de 3 a 11 años se basó en dos ensayos clínicos no comparativos [1,3]. Uno de los ensayos incluyó a 54 niños con infección por VHC-2 o VHC-3, sin cirrosis conocida. Los infectados por VHC-2 recibieron la combinación de *sofosbuvir* + *ribavirin* durante 12 semanas, mientras que los infectados por VHC-3 la recibieron durante 24 semanas. En el otro ensayo, 126 niños, casi todos infectados por VHC-1, sin cirrosis conocida, recibieron la combinación de *sofosbuvir* + *ledipasvir* durante 12 semanas en casi todos los casos [3]. En ambos ensayos clínicos, la proporción de niños con una respuesta viral sostenida (definida por una carga viral menor a 15 UI/ml 12 semanas después de terminar el tratamiento) fue mayor al 92% [1,3].

Los principales efectos adversos conocidos de *sofosbuvir* son: arritmia cardíaca, incluyendo bradicardia; neutropenia; cefalea; fatiga; y probablemente hipertensión arterial pulmonar y síndrome de Stevens-Johnson [2]. *Ledipasvir* parece acarrear principalmente un riesgo de bradicardia, niveles elevados de lipasa, cefalea y fatiga. También se informaron trastornos cutáneos, angioedema y depresión en adultos que habían recibido la combinación de *sofosbuvir* + *ledipasvir* [2].

Durante los dos ensayos clínicos no comparativos descritos anteriormente, se informó un efecto adverso relacionado con las combinaciones de *sofosbuvir* + *ribavirin* o *sofosbuvir* + *ledipasvir* en aproximadamente 30% de los niños [1,3]. No se observó ningún efecto en el crecimiento o el desarrollo de niños o adolescentes, pero estos estudios solo incluyeron a 180 pacientes y el seguimiento duró pocos meses.

Se informó la interrupción prematura del tratamiento en 2 niños menores de 6 años, mayormente por el sabor desagradable de los medicamentos [3]; por este sabor amargo, se deberían tragar los comprimidos o gránulos sin masticarlos. Los gránulos se pueden tomar solos o con agua (después de colocarlos en la boca) [4]. Para los niños que no puedan tragar los comprimidos, se pueden mezclar los gránulos (sin triturarlos) en una o dos cucharadas de alimentos que no sean ácidos, como puré de patatas o helado. La mezcla debería estar fría o a temperatura ambiente, y se debería tragar dentro de los 30 minutos, sin masticar los gránulos [4].

Gilead Sciences, en respuesta a nuestra solicitud de información, nos proveyó un número reducido de documentos administrativos.

Revisión de la literatura hasta el 27 de agosto de 2021

- HAS - Commission de la transparence “Avis-Sovaldi” 2 December 2020 + “Avis-Harvoni” 2 December 2020 : 39 pages.
- Prescrire Rédaction “Sofosbuvir (Sovaldi®) et sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni®) chez les adolescents” *Rev Prescrire* 2018; **38** (421): 808-809.
- EMA - CHMP “Public assessment report for Sovaldi. EMEA/H/C/002798/X/0059/G” 30 April 2020 + “Public assessment report for Harvoni. EMEA/H/C/003850/X/0081/G” 30 April 2020: 97 pages.
- EMA “SPC-Sovaldi” 8 July 2021 + “SPC-Harvoni” 25 August 2021: 139 pages.

Sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa) para la hepatitis C crónica en niños mayores de 6 años y en adolescentes

Rev Prescrire 2022; 31 (234): 38-39

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: inhibidor de la polimerasa de ARN NS5B, inhibidor de la proteína NS5A, glecaprevir, ribavirina

OFRECE UNA VENTAJA

Como sucede con los adultos, tiene una eficacia antiviral alta independientemente del genotipo viral, según ensayos clínicos no comparativos que incluyeron a 175 niños y adolescentes de 6 a 17 años, y con un perfil aceptable de efectos adversos conocidos.

EPCLUSA - *sofosbuvir* + *velpatasvir* en comprimidos 400 mg de *sofosbuvir* + 100 mg de *velpatasvir* por comprimido
Nueva dosis: 200 mg de *sofosbuvir* + 50 mg de *velpatasvir* por comprimido
 Gilead Sciences

Antivirales; inhibidor de la polimerasa de ARN NS5B + inhibidor de la proteína NS5A

Nueva indicación: “infección por el virus de la hepatitis C crónica en pacientes mayores de 6 años y con un peso de al menos 17 kg” [procedimiento centralizado UE]

Nueva dosis:

- niños que pesan entre 17 kg y 29 kg: 200 mg de *sofosbuvir* + 50 mg de *velpatasvir* al día, durante 12 semanas;
- niños que pesan 30 kg o más: 400 mg de *sofosbuvir* + 100 mg de *velpatasvir* al día, durante 12 semanas.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en niños es rara. Cuando se piensa en ofrecer un tratamiento, la primera elección es una combinación de antivirales [1,2].

En la UE, las principales opciones disponibles son: combinaciones de *sofosbuvir* (un inhibidor de la polimerasa de ARN NS5B del VHC) + *ledipasvir* (un inhibidor de la proteína NS5A del VHC) o *ribavirina* (un análogo de nucleósido), administrados durante 12 a 24 semanas, que están autorizados para pacientes mayores de 3 años; o una combinación de *glecaprevir* (un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC) + *pibrentasvir* (un inhibidor de la proteína NS5A del VHC), que normalmente se administran durante ocho semanas, autorizados para pacientes mayores de 12 años [1,2]. En los ensayos clínicos, estas combinaciones lograron erradicar el virus de la sangre en más del 90% de los niños y adolescentes, con perfiles de efectos adversos aceptables [1,2].

La combinación de *sofosbuvir* + *velpatasvir* (un inhibidor de la proteína NS5A del VHC, como *ledipasvir* o *pibrentasvir*) tiene como particularidad su eficacia antiviral sin importar el genotipo del virus, normalmente con un tratamiento de 12 semanas de duración [3,4]. La combinación ya estaba autorizada para su uso en adultos; ahora, se ha autorizado en la UE para tratar a niños mayores de 6 años y adolescentes. Además de los comprimidos de 400 mg de *sofosbuvir* + 100 mg de *velpatasvir*, también se autorizaron los comprimidos de 200 mg de *sofosbuvir* + 50 mg de *velpatasvir* [5].

En niños y adolescentes, la evaluación de la combinación de *sofosbuvir* + *velpatasvir* se basa en un ensayo clínico no comparativo que incluyó a 73 niños de 6 a 11 años y a 102 adolescentes de 12 a 17 años [4]. 75% de ellos estaban infectados por VHC-1 y 13% por VHC-3. Los demás pacientes estaban infectados por VHC-2, 4 o 6 [6]. Ninguno de los pacientes había sido diagnosticado con cirrosis [4,6]. Todos los pacientes recibieron la combinación de *sofosbuvir* + *velpatasvir* durante 12 semanas. Aproximadamente 94% obtuvieron una respuesta viral sostenida (definida por una carga viral menor a 15 UI/ml en la sangre a las 12 semanas de haber concluido el tratamiento), sin diferencias entre los genotipos [4,6].

Los principales efectos adversos conocidos de *sofosbuvir* son: arritmias cardíacas, incluyendo bradicardia; neutropenia; cefalea; fatiga; y probable hipertensión arterial pulmonar y síndrome de Stevens-Johnson [7]. La combinación de *sofosbuvir* + *velpatasvir* también conlleva un riesgo de experimentar niveles elevados de lipasa y de enzimas musculares, y de náusea, insomnio, mareos y prurito [7].

En el ensayo clínico con niños y adolescentes, se informó un efecto adverso relacionado con la combinación de *sofosbuvir* + *velpatasvir* en aproximadamente el 40% de los pacientes; estos efectos adversos fueron principalmente fatiga, trastornos gastrointestinales y cefalea [4]. Dos adolescentes y un niño

padecieron trastornos psiquiátricos graves (ideas de suicidio, exacerbación del trastorno bipolar, alucinaciones auditivas); los investigadores consideraron que solo uno de estos casos se relacionaba con el tratamiento [4]. Se desconocen los efectos potenciales que la combinación de *sofosbuvir* + *velpatasvir* puede tener en el crecimiento y el desarrollo.

Los comprimidos de la combinación de *sofosbuvir* + *velpatasvir* son grandes: 20 mm x 10 mm para la dosis más alta, 14 mm x 7 mm para la dosis más baja [5]. Esto puede hacer difícil que los niños los traguen. El resumen de características del producto (RCP) recomienda que no se mastiquen ni se trituren, por su sabor amargo [5]. Desafortunadamente, a finales de 2021 en la UE no se ha autorizado ningún antiviral que esté disponible como solución oral para tratar la hepatitis C crónica.

Gilead Sciences, en respuesta a nuestra solicitud de información, nos proveyó documentos administrativos y elementos relacionados con el envasado.

Revisión de la literatura hasta el 31 de agosto de 2021

1. Prescrire Rédaction "Glécaprèvir + pibrentasvir (Maviret^o) chez les adolescents" *Rev Prescrire* 2019; **39** (434): 894-895.
2. Prescrire Rédaction "Sofosbuvir (Sovaldi^o) et sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni^o) chez les adolescents" *Rev Prescrire* 2018; **38** (421): 808-809.
3. Prescrire Editorial Staff "Sofosbuvir + velpatasvir in chronic hepatitis C. An advance in HCV genotype 2 infection" *Prescrire Int* 2018; **27** (192): 89-92.
4. EMA - CHMP "Public assessment report for Epclusa. EMEA/H/C/004210/X/0043/G" 25 June 2020: 53 pages.
5. EMA "SPC-Epclusa" 8 July 2021: 30 pages.
6. HAS - Commission de la transparence "Avis-Epclusa" 2 December 2020: 18 pages.
7. Prescrire Rédaction "Sofosbuvir", "Inhibiteurs de la protéine NS5A: ledipasvir, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

Dudas en torno a la efectividad de Vascepa

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)

Tags: REDUCE-IT, triglicéridos, enfermedad cardiovascular, Amarin, ácido etil eicosapentaenoico, comparador inadecuado, aceite de pescado, omega 3, revocar la aprobación, ataque cardíaco, accidente cerebrovascular

Vascepa (ácido etil eicosapentaenoico), es un medicamento derivado del aceite de pescado que ha recibido el permiso de comercialización para prevenir los infartos en un grupo selecto de pacientes. Un nuevo estudio patrocinado por Amarin, la empresa que lo produce ha generado dudas sobre su eficacia y hay quienes dicen que se requiere un nuevo ensayo clínico y que la FDA debería reconsiderar la aprobación del producto, dice Matthew Herper en Statnews [1].

A continuación, resumimos el artículo de Herper [1]. En 2018, Amarin divulgó los resultados de un estudio de cinco años con 8.179 pacientes, REDUCE-IT, que demostró que la administración de Vascepa a pacientes con problemas cardíacos y triglicéridos elevados reducía la tasa de incidencia de una combinación de problemas cardiovasculares -ataque cardíaco,

accidente cerebrovascular, procedimientos para desbloquear las arterias y dolor en el pecho- en un 25% (de 22 por 100 pacientes a 17 por 100 pacientes). Estos resultados hicieron que la FDA aprobara el Vascepa para una población mucho más amplia, ya que antes sólo se utilizaba para reducir los niveles de triglicéridos extremadamente altos. Pero a los críticos les preocupaba que, en REDUCE-IT se había utilizado como placebo un aceite mineral, muy parecido al de Vascepa, que incrementaba mucho los niveles de dos proteínas en sangre que se relacionan con un aumento en el riesgo de ataques cardíacos y embolias: las LDL, el llamado colesterol malo, y la proteína C reactiva, o hsCRP, una medida de la inflamación en el cuerpo. Es decir, los resultados aparentemente favorables de Vascepa podrían deberse al aumento de riesgo en el grupo control.

En este nuevo estudio financiado por Amarin, se volvieron a analizar las muestras de sangre de los participantes en el ensayo REDUCE IT y se documentó que los niveles en sangre de siete sustancias diferentes -incluyendo dos medidas de inflamación y

varias formas diferentes de medir los niveles de colesterol dañino- empeoraron en el grupo que recibió aceite mineral durante un periodo de más de dos años. Sin embargo, los niveles de estas sustancias en el grupo que recibió Vascepa permanecieron estables.

El documento concluye que "el efecto de estos hallazgos en la interpretación de la reducción de riesgo global en los eventos clínicos observados en REDUCE-IT es incierto".

Deepak Bhatt, un cardiólogo que es el autor principal de la nueva publicación escribió en un correo electrónico que los datos de los biomarcadores están "altamente correlacionados" con los cambios ya conocidos en el LDL y la PCR, y afirmó que "no aportan información adicional sobre el mecanismo que produjo los beneficios clínicos observados en el ensayo", que, según él, fueron impulsados por un aumento del 400% en los niveles de ácido eicosapentaenoico. Sin embargo, este comentario no aparece en el artículo publicado, al parecer fue rechazado por los revisores, y podría indicar que la revisión del artículo fue polémica.

Amarin dijo en un comunicado que este tipo de análisis sirve para explorar nuevas hipótesis, y expresó su confianza en el resultado original.

Algunos expertos dijeron que Amarin debería hacer otro ensayo clínico, mientras que otros dicen que la FDA debería revisar las indicaciones para las que ha aprobado el producto, porque estos resultados ponen en duda la conclusión que surgió del análisis de los datos originales. Sin embargo, es poco probable que se haga un nuevo ensayo porque estos estudios son caros y largos, y en EE UU la empresa ya enfrenta la competencia de los genéricos de Vascepa. De hacerse, el ensayo tendría que ser financiado por los Institutos Nacionales de Salud o alguna otra fuente pública. Este tipo de estudio ayudaría a establecer si las píldoras de aceite de pescado tienen un impacto positivo en la salud cardiovascular, algo que hasta ahora no se ha podido demostrar. Solo hay un producto similar a Vascepa que parece que aportó beneficios en un ensayo japonés.

Documento Fuente

1. Herper M. New analysis of Amarin's Vascepa resurrects big questions about effectiveness. Statnews, 30 de junio de 2022 <https://www.statnews.com/2022/06/30/new-analysis-of-amarin-vascepa-resurrects-big-questions-about-effectiveness/>

Resistencia Antimicrobiana

Impacto del covid-19 en la resistencia a antimicrobiana en EE UU, Informe especial 2022

(COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022).

Department of Health and Human Services, CDC, 2022.

<https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: antibióticos, pandemia, uso inapropiado de antibióticos, Clostridioides difficile, infección resistente a los antimicrobianos, antifúngicos

En 2013, el CDC comenzó a sonar la alarma sobre una posible amenaza de pandemia en EE UU que afectaría la atención médica, el suministro de alimentos, el medio ambiente y la comunidad. En 2019, los CDC demostraron que anualmente más de tres millones de estadounidenses adquieren una infección resistente a los antimicrobianos o una infección por Clostridioides difficile (a menudo asociada a la toma de antimicrobianos). Casi 50.000 personas mueren por estas amenazas. Un informe de enero de 2022 muestra que la resistencia a los antimicrobianos es una de las principales causas de muerte en el mundo, que afecta aún más a los países de bajos recursos.

Después de más de dos años de estar respondiendo la pandemia de covid-19, la amenaza de la resistencia a los antimicrobianos no sólo persiste, sino que se ha convertido en una amenaza aún más prominente. Los gérmenes siguen propagándose y desarrollando nuevos tipos de resistencia. Hay que invertir más para seguir abordando la resistencia a los antimicrobianos y, al mismo tiempo, responder al covid-19 y a otras amenazas para la salud.

En el Informe de Amenazas de Resistencia a los Antibióticos (*Antibiotic Resistance Threats Report*) de los CDC de 2019, los CDC mostraron que la prevención es la herramienta más

importante y exitosa que tenemos para proteger a las personas de las infecciones resistentes a los antimicrobianos y de su propagación. Entre 2012 y 2017, las muertes por resistencia a los antimicrobianos disminuyeron en general un 18%, y en casi un 30% en los hospitales. Esto se debe en gran medida a las importantes inversiones en los esfuerzos de prevención de EE UU, como las mejoras en la prevención y el control de las infecciones, así como en el uso de antimicrobianos.

Sin embargo, en 2020, a medida que la pandemia abarrotaba los servicios de atención médica, los departamentos de salud y las comunidades hasta ponerlos al borde del colapso, se observó un aumento significativo en el uso de antimicrobianos y mayores dificultades para adherirse a la guía de prevención y control de infecciones, por lo que en los hospitales estadounidenses se detectó un aumento en las infecciones resistentes a los antimicrobianos asociadas a la atención médica.

De hecho, los CDC identificaron un aumento significativo de las infecciones por muchos patógenos asociados a la atención de la salud, como el Acinetobacter resistente a los carbapenemes, las Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro amplio, el enterococo resistente a la vancomicina y la candida resistente a los medicamentos. De hecho, tanto las infecciones hospitalarias resistentes como las muertes aumentaron al menos un 15% durante el primer año de la pandemia.

Además, en 2020 debido a que muchas clínicas y centros de salud limitaron sus servicios, atendieron a menos pacientes o cerraron sus puertas por completo ante los desafíos del covid-19, no tenemos información sobre muchos patógenos que se propagan en la comunidad, como la transmisión sexual de gonorrea resistente a los medicamentos. Algunos laboratorios experimentaron escasez de suministros, como los kits de pruebas para infecciones de transmisión sexual.

En algunos casos, los recursos de salud pública se vieron obligados a dejar el seguimiento de la resistencia a los antimicrobianos para dar seguimiento a los casos de covid-19.

La pandemia también tuvo un gran impacto en la prescripción de antibióticos. Se retrocedió en los logros históricos logrados en materia de administración de antibióticos, ya que éstos eran a menudo la primera opción para tratar a quienes presentaban un proceso pulmonar febril, a pesar de que a menudo se debiera a la

enfermedad vírica por covid-19, en la que los antibióticos no son eficaces. La administración adecuada de antibióticos y antifúngicos -una de nuestras mejores herramientas de prevención- sigue siendo de vital importancia. Estos fármacos son un recurso compartido, lo que significa que el uso de antibióticos para un propósito o un paciente puede repercutir en cómo funcionan para otros. Debemos ser administradores responsables de estos fármacos, independientemente de dónde se utilicen, para prolongar y preservar su eficacia y proteger a los pacientes de hoy y de mañana.

Estos contratiempos pueden y deben ser temporales. La pandemia de covid-19 lo ha dejado claro: la prevención forma parte de la preparación. Debemos preparar nuestros sistemas de salud pública para luchar contra múltiples amenazas, simultáneamente. Porque la resistencia a los antimicrobianos no se detendrá, debemos afrontar el reto.

Avanzando en la respuesta global a la resistencia antimicrobiana: Análisis de las iniciativas globales

(Advancing Global Response to Antimicrobial Resistance: Examining Current Global Initiatives)

Mirza Alas

South Centre, Policy Brief 111, 13 de mayo de 2022

https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2022/05/PB111_-_Advancing-Global-Response-to-Antimicrobial-Resistance_EN-1.pdf

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una grave crisis actual que amenaza nuestros sistemas de salud. Desde la adopción del Plan de Acción Mundial de la OMS sobre la RAM en 2015, se han producido avances, en particular en la mejora de la concienciación, la vigilancia y la aplicación de medidas de infección, prevención y control. Sin embargo, ha habido una respuesta más lenta relacionada con la optimización del uso de antimicrobianos en el sector animal y las acciones relacionadas con el medio ambiente.

Desafortunadamente, la pandemia de COVID-19 también ha perjudicado la ejecución de actividades para abordar la RAM, incluyendo el desplazamiento de recursos a otras áreas y la desprotección de las respuestas a la RAM debido a la

pandemia. Aunque las acciones a nivel nacional son el núcleo de la respuesta a la RAM, dada su naturaleza e impacto global, existe un amplio reconocimiento de la necesidad de asegurar que los esfuerzos nacionales se complementen con medidas a nivel global. Examinar las iniciativas mundiales para hacer frente a la RAM y cómo pueden reforzarse para acelerar la acción es fundamental para comprender mejor la importancia de la coordinación mundial y el aumento de la inversión para colmar las lagunas que aún existen.

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

La UE aprueba su primera lista de antimicrobianos solo para humanos

Carmen Torrente

Diario Médico, 4 de julio de 2022

<https://www.diariomedico.com/farmacia/politica/la-ue-aprueba-su-primera-lista-de-antimicrobianos-solo-para-humanos.html>

Elaborada por más de 30 científicos, se aplicará seis meses después de que se publique y se prohibirá la venta de fármacos veterinarios que los contengan.

La Unión Europea ha aprobado este lunes una lista de antimicrobianos reservados exclusivamente para tratar infecciones humanas, no en animales, elaborada por más de 30 científicos (incluyendo microbiólogos, veterinarios y médicos expertos en enfermedades infecciosas) de los estados miembro, del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) y de la Autoridad de Seguridad Alimentaria de la UE (EFSA) y guiándose por recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). La Comisión adoptará formalmente la lista en las próximas semanas.

Esta comenzará a aplicarse seis meses después de su publicación, que se espera tenga lugar durante el verano. Esto significa que se prohibirá la venta de medicamentos veterinarios que contengan estos antimicrobianos.

Stella Kyriakides, comisaria europea de Salud y Seguridad Alimentaria, ha recalado que "la resistencia antimicrobiana es una pandemia silenciosa y atenderla ha sido una prioridad desde el inicio de mi mandato. La lista votada hoy, la primera de su tipo en la UE y un hito en todo el mundo, es un gran paso adelante en nuestro enfoque de política de salud única para frenar la resistencia a los antimicrobianos".

Kyriakides ha añadido que "es un excelente ejemplo de cómo abordamos la salud humana, animal y vegetal en conjunto, al mismo tiempo que consideramos la importancia del medio ambiente. El apoyo recibido hoy de los Estados miembros demuestra que la UE está a la vanguardia de la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos y que está decidida a emprender acciones pioneras a este respecto".

Qué se incluye en la lista

La EMA ha establecido varios [grupos de antimicrobianos](#) (reservados para el tratamiento de ciertas infecciones en humanos, en relación con las medidas previstas en el artículo 37, apartado 5, del [Reglamento \(UE\) 2019/6 sobre medicamentos veterinarios](#)). Este dice textualmente: "La Comisión, mediante actos de ejecución, designará los antimicrobianos o grupos de antimicrobianos reservados para el tratamiento de determinadas infecciones en las personas. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2".

La resistencia antimicrobiana es responsable de 33.000 muertes al año en la UE y supone 1.500 millones de euros en costes sanitarios y pérdida de productividad

Los criterios utilizados para elaborar la lista han sido tres:

- 1- Gran importancia de antimicrobianos para la salud humana en tratamiento de infecciones graves y potencialmente mortales que no tienen o tienen una disponibilidad limitada de tratamientos alternativos.
- 2- Riesgo de transmisión de resistencia del antimicrobiano de animales a humanos, incluyendo resistencia cruzada o coselección de resistencia a otros antimicrobianos cruciales.
- 3- Necesidad no esencial del antimicrobiano para la salud animal, lo que significa que la ausencia en medicina veterinaria no tendría un impacto significativo en la salud animal, el bienestar animal o salud pública.

Se incluyen antibióticos (como glicopéptidos, lipoglicopéptidos, ceftarolina, ceftobiprol), antivirales (como la amantadina, el favipiravir o el lactimidomycin) y antiprotozoarios (solo la nitazoxanida, debido a sus propiedades antivirales). Según datos de la Comisión Europea, la resistencia antimicrobiana es responsable de 33.000 muertes al año en la UE y supone 1.500 millones de euros en costes sanitarios y pérdida de productividad.

Puede ver la lista en este enlace

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/advice-designation-antimicrobials-groups-antimicrobials-reserved-treatment-certain-infections-humans/6-veterinary-medicinal-products_en.pdf

La respuesta de todo el sistema a la resistencia a los antibióticos requiere una gobernanza mundial eficaz y sostenible

(Systemwide response to antibiotic resistance requires effective and sustainable global governance)

REACT

<https://www.reactgroup.org/globally-coordinated-governance-needed/systemwide-response-to-antibiotic-resistance-requires-effective-and-sustainable-global-governance/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: resistencia antimicrobiana, infecciones resistentes a los antibióticos, programas de Naciones Unidas para mejorar el uso de antibióticos, OMS, AMS, gobernanza global, coordinación mundial

La resistencia a los antibióticos causa 1,27 millones de muertes al año, y es una de las mayores y más urgentes amenazas transfronterizas para la salud pública de nuestro tiempo. Sin embargo, la comunidad mundial ha tardado demasiado en darse cuenta del fracaso sistémico que resulta en la resistencia a los antibióticos. Desde 2015 se han puesto en marcha iniciativas y colaboraciones, pero para impulsar la respuesta de todo el sistema se necesita una gobernanza más sólida y coordinada a nivel mundial. Todavía queda mucho camino por recorrer. En este artículo se ofrece una visión general de las consideraciones de gobernanza global para combatir la resistencia a los antibióticos.

No fue hasta 2015, que la Asamblea Mundial de la Salud adoptó el Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (GAP AMR) [1] e instó a los países a elaborar planes de acción nacionales. En 2016, la resistencia a los antimicrobianos se incluyó en la reunión de alto nivel de la Asamblea General de la ONU con la consiguiente declaración política. Además de las diversas iniciativas que siguieron a la declaración política, en 2019, el Grupo de Coordinación Interinstitucional ad hoc (IACG) presentó recomendaciones

sobre las estrategias necesarias para garantizar una acción colectiva mundial sostenida al Secretario General de la ONU [3]. Sin embargo, el impulso político construido con fuerza ha ido disminuyendo y siguen existiendo deficiencias sustanciales en los compromisos políticos, en la financiación y la colaboración internacional en la respuesta a la resistencia a los antibióticos.

La revisión del GAP AMR identifica algunos vacíos críticos

En septiembre de 2021, seis años después de la adopción del GAP AMR, la OMS completó y publicó la Revisión exhaustiva del Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (GAP AMR). Identifica la necesidad crítica de una mayor coordinación entre los socios internacionales y nacionales, el lento progreso en el establecimiento de una estructura de gobernanza mundial para la AMR, la falta de coordinación entre estas estructuras y la falta de progreso en la movilización de recursos financieros para su implementación. Hay mucho por hacer para alcanzar los objetivos de gobernanza establecidos en el GAP AMR y los esfuerzos posteriores, como las recomendaciones del IACG. Un comentario de REACT a ese plan se encuentra disponible en inglés [4]

Referencias

1. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. WHO, enero 2016 <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>

2. WHO. Comprehensive Review of the WHO Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Volumen 1. Septiembre de 2021. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/about-us/evaluation/gap-amr-final-report-v2.pdf?sfvrsn=1db7e8b0_1&download=true
3. IACG. No podemos esperar: asegurar el futuro contra las infecciones farmacoresistentes. Informe para el secretario general de las naciones unidas. Abril de 2019. Resumen de recomendaciones y mensajes clave.
4. REACT. Briefing note the global action plan on antimicrobial resistance at a crossroads: Insights from the who's comprehensive review. Enero 2022 <https://static1.squarespace.com/static/5c3784843c3a534eadd60de4/t/61eb2df3123b92192d29bcb5/1642802678129/FINAL-Comprehensive-Review-Briefing-19Jan2022.pdf>

Puede obtener mucha más información en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Asociación de las prescripciones inapropiadas de antibióticos a los pacientes ambulatorios con los efectos adversos de los medicamentos y en el gasto en salud (*Association of Inappropriate Outpatient Pediatric Antibiotic Prescriptions with Adverse Drug Events and Health Care Expenditures*)

Butler AM, Brown DS, Durkin MJ et al

JAMA Netw Open. 2022;5(5):e2214153. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.14153

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2792723>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: prescripción inapropiada de antibióticos en pediatría, otitis media, infección de vías altas superiores, infección bacteriana, aumento del gasto en salud, eventos adversos, reacción alérgica

Puntos clave

Pregunta. Los eventos adversos y el gasto en salud por atender a pacientes pediátricos ¿Difiere entre los niños a los que se les prescriben antibióticos orales inapropiados comparado con los que reciben el tratamiento apropiado para infecciones frecuentes en el ámbito ambulatorio?

Resultados. En este estudio de cohorte que incluyó a más de 2,8 millones de niños afiliados a un seguro privado, los antibióticos inadecuados se asociaron con un mayor riesgo de varios acontecimientos adversos (por ejemplo, infección por *Clostridioides difficile*, reacción alérgica grave) y, en general, con un mayor gasto por todas las causas atribuibles en un periodo de 30 días. Las estimaciones, a nivel nacional del gasto anual asociado al tratamiento con antibióticos inapropiados de la población pediátrica con seguro comercial fueron más altas para la otitis media supurativa, la faringitis y la infección viral de las vías respiratorias superiores.

Significado. Las prescripciones inapropiadas de antibióticos se asociaron con eventos adversos evitables causados por los medicamentos y con gastos sustanciales en atención médica a nivel individual y nacional.

Resumen

Importancia. Es frecuente que la prescripción de antibióticos no se adhiera a las guías de tratamiento de las infecciones pediátricas, pero las consecuencias de prescribir antibióticos inapropiados no están bien descritas.

Objetivo. Comparar la seguridad y los gastos en la atención en salud cuando las prescripciones de antibióticos orales para las infecciones pediátricas frecuentes de los pacientes ambulatorios son inapropiadas versus a cuando son apropiadas.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio de cohorte incluyó a niños de entre 6 meses y 17 años diagnosticados con una infección bacteriana (otitis media supurativa [OM], faringitis, sinusitis) o viral (gripe, infección viral de vías respiratorias altas, bronquiolitis, bronquitis, OM no supurativa)

que acudieron a consulta externa entre el 1 de abril de 2016 y el 30 de septiembre de 2018. Se utilizó la base de datos comercial de IBM MarketScan. Los datos se analizaron entre agosto y noviembre de 2021.

Exposiciones. Antibióticos orales inapropiados (es decir, no recomendados en las guías) frente a los adecuados (es decir, recomendados en las guías) que se dispensaron en una farmacia para pacientes ambulatorios en la fecha de la infección.

Resultados y medidas principales. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox ponderados por la puntuación de propensión para estimar los cocientes de riesgos (HR) y los IC del 95% para la asociación entre las prescripciones inadecuadas de antibióticos y los eventos adversos de los medicamentos. Se utilizaron modelos de dos partes para calcular los gastos en salud atribuibles a todas las causas durante 30 días, según el tipo de infección. Los gastos anuales atribuibles a nivel nacional se calcularon a partir de los gastos atribuibles en la cohorte del estudio y se proyectaron a la población nacional cubierta por seguros patrocinados por el empleador.

Resultados. La cohorte incluyó a 2.804.245 niños elegibles (52% varones; mediana [IQR] de edad, 8 [4-12] años). En general, entre el 31% y el 36% recibieron antibióticos inadecuados para infecciones bacterianas y entre el 4% y el 70% para infecciones víricas. Los antibióticos inapropiados se asociaron a un mayor riesgo de varios acontecimientos adversos, como la infección por *Clostridioides difficile* y la reacción alérgica grave entre los niños tratados con un antibiótico no recomendado para una infección bacteriana (entre los pacientes con OM supurativa, infección por *C. difficile*: HR, 6,23; 95% CI, 2,24-17,32; reacción alérgica: HR, 4,14; IC 95%, 2,48-6,92). El gasto en salud atribuible durante los treinta días fue generalmente mayor entre los niños que recibieron antibióticos inadecuados, oscilando entre US\$21 y 56 para las infecciones bacterianas y entre US\$-96 y 97 para las infecciones víricas. A nivel nacional, las estimaciones de gasto anual atribuible fueron más elevadas en el caso de la OM supurativa (US\$25,3 millones), la faringitis (US\$21,3 millones) y las infecciones de tracto respiratorio alto de origen vírico (US\$19,1 millones).

Conclusiones y relevancia. En este estudio de cohorte de niños con infecciones frecuentes tratados en un entorno ambulatorio,

las prescripciones inapropiadas de antibióticos fueron frecuentes y se asociaron con mayores riesgos de eventos adversos a los medicamentos y mayores gastos de atención médica atribuible. Estos hallazgos ponen de manifiesto las consecuencias a nivel individual y nacional de la prescripción inapropiada de antibióticos y apoyan aún más la implementación de programas de uso apropiado de antibióticos en pacientes ambulatorios.

Nota de Salud y Fármacos. Este estudio fue financiado, al menos en parte, por la Fundación Pew. Esta última publicó un artículo en su página web en el que menciona que en 2017 los gastos que genera la prescripción inapropiada de antibióticos en

pediatría podrían ser superiores a los US\$74 millones que menciona el estudio, porque solo el 55% de los niños cuenta con seguro comercial. El uso de antibióticos impulsa el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos, que en EE UU causan anualmente más de 2,8 millones de infecciones y 35.000 muertes.

Referencia

1. Pew. Study Shows That Inappropriate Antibiotic Prescribing for Children Leads to Increased Costs, Complications, 26 de mayo de 2022 <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/factsheets/2022/05/study-shows-that-inappropriate-antibiotic-prescribing-for-children-leads-to-increased-complications>

Encuesta de prevalencia puntual del uso de antibióticos en hospitales de países latinoamericanos

(Point prevalence survey of antibiotic use in hospitals in Latin American countries)

Levy Hará G, Rojas Cortés R, Molina León HF, Dreser Mansilla A.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2022; 77 (3): 807–815, March 2022, <https://doi.org/10.1093/jac/dkab459>

Publicado el 27 de diciembre de 2021

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags; infecciones iatrogénicas, prescripción comparativa de antibióticos, uso inapropiado de antibióticos, uso excesivo de antibióticos, cefalosporinas, carbapenems, fluoroquinolonas

Resumen

Antecedentes: Las encuestas de prevalencia puntual (EPP) sobre el uso de antibióticos son útiles para conocer diferentes aspectos relacionados con los patrones de prescripción en los hospitales.

Métodos: Se aplicó una adaptación de la metodología de la OMS para hacer encuestas de prevalencia puntual del uso de antibióticos. Las salas del hospital se dividieron en médicas (MED), quirúrgicas (SUR), UCI, ginecología y obstetricia (GO), de alto riesgo (HR) y mixtas (MIX). Para la recogida de datos se utilizó una aplicación web (RedCap©) a través de un dispositivo móvil.

Resultados: Entre diciembre de 2018 y agosto de 2019, se incluyeron 5.444 pacientes de 33 hospitales de cinco países (10 hospitales de Cuba, 7 de Paraguay, 6 de El Salvador, 5 de México y 5 de Perú). De estos pacientes, el 54,6% recibió al

menos un antibiótico, con diferencias entre y dentro de los hospitales y países. Los antibióticos se utilizaron con mayor frecuencia en las UCI (67,2%), en los SUR (64,5%) y en las salas de MED (54,2%); y el 51,2% de los antibióticos se prescribieron para infecciones adquiridas en la comunidad (IAC), el 22,9% para infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS), el 11,1% para profilaxis quirúrgica y el 6,1% por razones desconocidas. El cumplimiento de las guías se observó en el 68,6% de los casos (72,8% para las infecciones adquiridas en la comunidad, 72,4% para las infecciones asociadas a la atención en salud y 44,3% para la profilaxis). Las cefalosporinas de tercera generación fueron la clase de antibióticos más utilizada (26,8%), seguida de los carbapenems (10,3%) y las fluoroquinolonas (8%). Los tratamientos dirigidos se realizaron en el 17,3% de los casos.

Conclusiones: El uso de antibióticos fue, en general, superior al publicado en otros estudios. Es urgente promover y fortalecer los programas de administración de antimicrobianos en América Latina.

Indicación y prescripción de macrólidos en una población colombiana

Valladales-Restrepo LF, CA Constain-Mosquera, MA Hoyos-Guapacha, et al.

Biomédica. Revista del Instituto Nacional de Salud 2022 42:2

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6116>

<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/6116>

Resumen

Introducción. El uso inadecuado de antibióticos se asocia con aumento de la resistencia antimicrobiana, mayores costos de atención médica, más efectos adversos y peores resultados clínicos.

Objetivo. Determinar los patrones de prescripción y las indicaciones aprobadas y no aprobadas para macrólidos en un grupo de pacientes en Colombia.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio de corte transversal sobre las indicaciones de uso de macrólidos en pacientes

ambulatorios a partir de una base de datos de dispensación de medicamentos de 8,5 millones, aproximadamente, de personas afiliadas al sistema de salud de Colombia. Se consideraron variables sociodemográficas, farmacológicas y clínicas.

Resultados. Se encontraron 9.344 pacientes que habían recibido prescripción de macrólidos; su mediana de edad era de 40,1 años (rango intercuartílico: 27,1-53,3 años) y el 58,3 % correspondía a mujeres. El macrólido más prescrito fue la azitromicina (38,8 %) y los usos más frecuentes fueron el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (15,9 %) y la neumonía (15,8 %). El 31,3 % de las prescripciones correspondía a indicaciones no

aprobadas, destacándose el resfriado común (7,8 %), la Covid-19 (4,0 %) y la bronquitis aguda (3,5 %). La residencia en la región Caribe (OR=1,17; IC95% 1,05-1,31), las prescripciones odontológicas (OR=2,75; IC95% 1,91-3,96), las comorbilidades respiratorias crónicas (OR=1,30; IC95% 1,08-1,56), y la prescripción de eritromicina (OR=3,66; IC95% 3,24-4,14) o azitromicina (OR=2,15; IC95% 1,92-2,41), se asociaron con una mayor probabilidad de recibir macrólidos para indicaciones no aprobadas, en tanto que tener entre 18 y 64 años (OR=0,81;

IC95% 0,71-0,93), 65 o más años (OR=0,77; IC95% 0,63-0,94) y residir en Bogotá-Cundinamarca (OR=0,74; IC95% 0,65-0,85) reducían dicho riesgo.

Conclusiones. La mayoría de los pacientes recibieron macrólidos para infecciones del sistema respiratorio; la eritromicina y la azitromicina se prescribieron en indicaciones no aprobadas en menores de 18 años y en quienes presentaban enfermedades respiratorias crónicas.

Uso de linezolid en un hospital de alta complejidad de la Ciudad de Bogotá

José Julián López G., Carlos Mauricio Calderón V., Yira Constanza Cortázar C.

Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. 2022;51;1:443-457

<https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/download/102726/83903>

Resumen

Introducción: el estudio de la prescripción de antibióticos de última generación ayuda a identificar las causas y consecuencias del uso inadecuado de antibióticos. Estas incluyen la aparición de resistencia a los antibacterianos, situación declarada por la OMS como un problema de salud pública mundial.

Objetivos: describir la prescripción de linezolid en un hospital de alta complejidad de Bogotá, Colombia, teniendo en cuenta el seguimiento de las recomendaciones de uso del fármaco incluidas en las guías de práctica clínica (GPC) y sus indicaciones.

Métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo de corte longitudinal con recolección retrospectiva de la información de todos los pacientes a los que se les prescribió linezolid, a una dosis mínima de 600 mg cada 12 h durante el período del enero de 2017 al 31 de diciembre de 2018. Se describieron las características de la prescripción de linezolid.

Resultados: se revisaron 133 prescripciones. Los diagnósticos más frecuentes fueron la sepsis de diferente origen (pulmonar abdominal, urinaria) con el 22,6 % (30/133), seguida de la infección de piel y tejidos blandos con el 16,5 % (22/133), la

neumonía con el 12,8 % (17/133) y las infecciones del tracto urinario con un 9,8 % (13/133). El tratamiento de dos días fue el más frecuente (rango 1-30 días). En el 33 % (44/133) de los pacientes se utilizó linezolid de forma empírica (sin utilizar antibiótico previo), mientras que en el 40,6 % (54/133) se utilizó como segunda opción (esquema antibiótico previo). Se utilizó como tercera opción en el 20,3 % (27/133).

Finalmente, en el 6 % (8/133) de los pacientes se prescribió linezolid después de tres antibióticos previos. Fue necesario utilizar otro antibiótico en cerca del cincuenta por ciento de los pacientes porque linezolid no funcionó.

Conclusiones: existe poca adherencia a las GPC institucionales en lo relacionado con el tiempo de tratamiento, la identificación del microorganismo, y la utilización como primera opción. La falta de un infectólogo de tiempo completo, la alta carga laboral y la continua rotación de personal prescriptor pueden ser las causas de estos resultados. Algunos casos de uso no adecuado pueden estar relacionados con la condición clínica del paciente que obliga a realizar tratamientos empíricos.

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

Reducción drástica del uso excesivo de antibióticos en procedimientos comunes de urología: Cómo lo hicieron

(Drastic Drop in Antibiotic Overuse for Common Urology Procedure: How They Did It)

Mike Bassett

MedPage Today, 16 de mayo de 2022

https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/aua/98748?xid=nl_mpt_confroundup_2022-05-20&eun=g5324750d41r

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: cistoscopia, educación sobre uso apropiado de antibióticos, vigilancia del uso de antibióticos, reducción del uso de antibióticos en urología

En un solo centro, la estrategia redujo la administración de antibióticos en las cistoscopias en un 30%.

El uso de una herramienta para clasificar el riesgo de infección de los pacientes y la introducción de cambios sistémicos en el servicio de urología redujeron de forma segura el uso de antibióticos profilácticos al hacer cistoscopias, según un estudio realizado en un solo centro [1].

El uso total de antibióticos se redujo en casi un 30% al utilizar esa estrategia combinada, una diferencia significativa si lo comparamos con antes de la intervención, dijo Kelly R. Pekala, MD, del Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh, durante una rueda de prensa en la reunión anual de la Asociación Americana de Urología (AUA).

Aun así, no se registró un aumento de las infecciones en los 30 días posteriores a la cistoscopia, informó Pekala. Las tasas de infección durante los 3 meses anteriores a la intervención y durante el período de 12 meses de intervención se mantuvieron constantes en torno al 2%, y descendieron a menos del 1% en los 3 meses posteriores a la aplicación de la intervención.

La prescripción excesiva de antibióticos se asocia a la resistencia a los antibióticos, que es responsable de unas 23.000 muertes anuales en EE UU y de 100.000 en todo el mundo, señaló Pekala. Por ese motivo, las guías de prescripción de antibióticos de la AUA de 2019 para la cistoscopia rompieron con la tradicional profilaxis antibiótica universal a favor del uso de antibióticos orales solo si se produce una ruptura de la barrera de la mucosa; y también eliminaron a las fluoroquinolonas como antibiótico de elección.

Para aumentar la adhesión a esa guía, la institución de Pekala puso en marcha la intervención, que incluía:

- Educación formal con una presentación al profesorado del departamento sobre los riesgos de la resistencia antimicrobiana asociada a la prescripción excesiva de antibióticos.
- Modificación en la forma de ordenar prescripciones en las historias clínicas electrónicas.
- Formación del personal de la clínica.
- La introducción de encuestas y retroalimentación individual con los datos de las auditorías.

Para obtener datos de referencia, Pekala y sus colegas revisaron retrospectivamente la programación de la clínica de urología

durante los tres meses previos a la intervención e identificaron a los 473 pacientes que se sometieron a cistoscopia. A continuación, realizaron una revisión bibliográfica y diseñaron una encuesta sobre la cistoscopia para los pacientes que se basaba en protocolos previos y en las guías de la AUA, con el fin de identificar a aquellos que presentaban un alto riesgo de infección.

La clínica empezó a utilizar la encuesta durante el periodo de intervención de 12 meses, en el que se realizaron 2.137 cistoscopias. Otras 417 cistoscopias se realizaron en el periodo de 3 meses posterior a la intervención.

Según el protocolo, alrededor del 65% de las pacientes de su estudio fueron identificadas como de alto riesgo de infección, quedando un 35% en los que no estaban indicados los antibióticos, informó Pekala. La población del estudio tenía una edad media de 60 años y era mayoritariamente masculina.

Referencia

1. Pekala KR, Sharbaugh D, Yabes JG et al. MP16-08 major shift in antibiotic prophylaxis patterns following implementation of guidelines based cystoscopy survey. The Journal of Urology. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002549.08>

El Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU invierte en la resistencia antimicrobiana Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)

Tags: combatir la resistencia a los antibióticos, CARB-X, BARDA, Wellcome

Según informa Fierce Healthcare [1] el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS en inglés) anunció que durante la próxima década destinaría US\$300 millones para impulsar a la asociación público-privada que trabaja en la búsqueda de tratamientos para las bacterias resistentes a los antibióticos. La iniciativa denominada Acelerador Biofarmacéutico para Combatir las Bacterias Resistentes a los Antibióticos (CARB-X) (Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator) es una iniciativa conjunta de la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado (BARDA) del HHS, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) y la organización benéfica de salud global Wellcome. Wellcome ha dicho que aportará hasta US\$70 millones en los próximos tres años.

El programa, dirigido por la Universidad de Boston, financia y ofrece apoyo técnico, normativo y empresarial a empresas privadas durante las primeras etapas del desarrollo de nuevos productos para hacer frente a las infecciones resistentes a los antimicrobianos.

CARB-X es el mayor acelerador del mundo de este tipo, ha financiado el avance de 92 productos, y 11 de ellos están probándose en ensayos clínicos en humanos, mientras que cuatro pruebas diagnósticas han pasado a la fase de validación y verificación.

El programa ha recibido un total de 503 millones de dólares en inversiones públicas y privadas desde su lanzamiento. BARDA y Wellcome han aportado US\$200 y 155 millones, respectivamente. Otros patrocinadores son los gobiernos del Reino Unido y Alemania y la Fundación Bill y Melinda Gates.

Las infecciones resistentes a los antibióticos son responsables de más de 35.000 muertes anuales y de más de US\$4.600 millones de gasto anual sólo en EE UU. La Organización Mundial de la Salud ha declarado la resistencia a los antimicrobianos como una de las 10 principales amenazas para la salud pública mundial.

Documento Fuente:

1. Muoio D. HHS commits \$300M to global accelerator targeting antibiotic-resistant bacteria. 19 de mayo de 2022 <https://www.fiercehealthcare.com/providers/hhs-commits-300m-global-accelerator-targeting-antibiotic-resistant-bacteria>

Para Prescribir Mejor

Opinión: Los reguladores están aprobando medicamentos sin evidencia clara de que funcionen

(Opinion: Regulators are approving drugs without clear evidence that they work)

Till Bruckner

TranspariMED, 14 de febrero de 2022

<https://www.transparimed.org/single-post/antidepressants>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: depresión, fármacos antidepresivos, medicina basada en la evidencia, agencias reguladoras, ensayos clínicos que fracasan, comercialización de medicamentos, psiquiatría, criterios de valoración

Me especializo en estudiar los fármacos antidepresivos para tratar la depresión, y cuando surgen estudios que cuestionan la eficacia de estos medicamentos se suele responder que los medicamentos claramente funcionan de forma significativa y consistente, ya que de lo contrario las agencias reguladoras de medicamentos no los habrían aprobado.

De hecho, con frecuencia, las agencias reguladoras de medicamentos aprueban productos a pesar de que los resultados de los ensayos clínicos son contradictorios [1], y dejan que se comercialicen medicamentos que no aportan beneficios clínicos tangibles a la mayoría de los pacientes.

1. Aprobación a pesar de que los ensayos ofrecen resultados contradictorios

Las agencias reguladoras suelen aprobar los nuevos medicamentos psiquiátricos en base a los resultados positivos de dos ensayos controlados aleatorios positivos (a veces sólo uno). Un resultado positivo suele significar que el fármaco en investigación fue más eficaz que el placebo.

Sin embargo, los organismos reguladores de medicamentos no exigen que un fármaco haya demostrado su eficacia en la mayoría de los ensayos. De hecho, un fármaco puede fracasar en la mayoría de los ensayos, pero si fue superior al placebo en al menos dos ensayos (ocasionalmente incluso uno), se le concederá la licencia.

Es una estrategia controvertida que varios expertos consideran inadecuada y excesivamente permisiva [2]. Suponiendo que todos los ensayos estuvieran bien realizados y tuvieran la potencia adecuada, la tasa de ensayos con éxito transmite información importante sobre la fiabilidad de las estimaciones de eficacia.

Si en la mayoría o en todos los ensayos el fármaco demostró ser eficaz, podemos estar mucho más seguros de que el efecto del tratamiento es sólido, generalizable y consistente en todas las poblaciones de pacientes, que si solo hubiera demostrado ser eficaz en una minoría de los ensayos.

Lamentablemente, muchos fármacos antidepresivos no demostraron su eficacia en la mayoría de los ensayos que se entregaron a la FDA como parte de las solicitudes de comercialización.

Entre otros, esto se aplica al citalopram (sólo 2 de 5 ensayos

fueron positivos), la sertralina (1 de 5 ensayos fueron positivos) y la vilazodona (2 de 7 ensayos fueron positivos).

2. Aprobación de medicamentos que no aportan beneficios clínicos

Cuando se dice que un ensayo es positivo significa que la diferencia entre el medicamento en investigación y el placebo fue estadísticamente significativa, pero esto no implica necesariamente que esta diferencia sea clínicamente significativa (prácticamente relevante).

Los directores de la FDA han dejado claro que basan sus decisiones de aprobación de medicamentos en la importancia estadística de un resultado [3], y no en el tamaño (o la relevancia práctica) del efecto del tratamiento.

Sin embargo, el efecto del tratamiento puede ser estadísticamente significativo, pero tan pequeño que no tenga ningún impacto perceptible en la salud del paciente.

Como nos recuerdan constantemente los expertos en estadística [4], "un valor p, o significancia estadística, no mide el tamaño de un efecto o la importancia de un resultado".

Si tiene dificultades para entender la diferencia entre significancia estadística y clínica, imagine el siguiente escenario. En un ensayo clínico, una nueva píldora para adelgazar produjo una reducción estadísticamente significativa del peso corporal en comparación con un placebo. Sin embargo, las nuevas píldoras sólo ayudaron a los pacientes a perder 100 gramos de peso. Por lo tanto, aunque este efecto pueda ser estadísticamente significativo, no tiene relevancia práctica para los pacientes.

Con respecto a los antidepresivos para tratar la depresión, se ha constatado sistemáticamente que el efecto medio del tratamiento (es decir, en todos los ensayos, la diferencia entre el fármaco y el placebo) es pequeño, de sólo unos 2 y 3 puntos, respectivamente, en las dos escalas de calificación de la depresión más utilizadas, la escala de calificación de la depresión de Hamilton (rango: 0 a 52 puntos) y la escala de calificación de la depresión de Montgomery-Asberg (rango: 0 a 60 puntos).

Por lo tanto, el beneficio clínico es cuestionable y puede no alcanzar un efecto mínimo clínicamente importante para la mayoría de los pacientes con depresión.

En resumen, la combinación de la aprobación de fármacos basada en una minoría de ensayos exitosos y la no exigencia de que los tratamientos hayan demostrado, además de un resultado estadísticamente significativo, al menos un efecto mínimamente importante *desde el punto de vista clínico implica que las agencias reguladoras de medicamentos frecuentemente aprueban fármacos con un valor clínico incierto* [5] que pueden

no aportar ningún beneficio añadido a la mayoría de los pacientes.

Nota de Salud y Fármacos: Además de que no todos los medicamentos que aprueban las agencias reguladoras aportan beneficios, es muy probable que todos esos medicamentos tengan efectos indeseables e interacciones desconocidas. Los medicamentos se aprueban con pocos datos de seguridad, por lo que Salud y Fármacos respalda la recomendación de Public Citizen de no usar medicamentos que no hayan estado en el mercado durante al menos siete años, excepto en muy raras excepciones.

La mayoría de las intervenciones para la salud sometidas a revisiones Cochrane no son eficaces, según evidencia de alta calidad: una revisión sistemática y un metaanálisis. (*Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis*).

Howick J, Koletsi D, Ioannidis JPA, Madigan C, Pandis N, Loeff M, Walach H, Sauer S, Kleijnen J, Sehra J, Johnson T, Schmidt S. *J Clin Epidemiol.* 2022 Apr 18;148:160-169. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.04.017. PMID: 35447356.

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.04.017> [Get rights and content](#)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: medicina basada en la evidencia, tratamientos médicos inútiles, tratamientos poco probados, efectividad de los tratamientos médicos

Aspectos destacados:

- En esta gran muestra de 1.567 intervenciones sometidas a revisiones Cochrane, los efectos de la mayoría de las intervenciones (94%) no estaban respaldados por evidencia de gran calidad.
- Los daños potenciales de las intervenciones en salud se midieron con menor frecuencia que los beneficios.
- Los pacientes, los médicos y los responsables políticos, cuando toman decisiones, deben tener en cuenta la falta de pruebas de gran calidad para respaldar los beneficios y los daños de muchas intervenciones.

Resumen

Objetivo: Estimar la proporción de intervenciones en salud que se han sometido a revisiones Cochrane que cuentan con evidencia de gran calidad de su efectividad.

Métodos. De todas las Revisiones Cochrane publicadas entre el 1 de enero de 2008 y el 5 de marzo de 2021 se seleccionó una muestra aleatoria de 2.428 (35%) revisiones. Se extrajeron datos sobre las intervenciones incluidas en estas revisiones que se

Referencias

1. Glass JD, Fournier CN. Unintended Consequences of Approving Unproven Treatments—Hope, Hype, or Harm? *JAMA Neurol.* 2022;79(2):117–118. doi:10.1001/jamaneurol.2021.4193
2. Spielmans GI, Kirsch I. Drug approval and drug effectiveness. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:741–66. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185533. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24329178.
3. Shorter E. *Before Prozac: The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry.* Oxford University Press 2009.
4. Ronald L. Wasserstein & Nicole A. Lazar (2016) The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose, *The American Statistician*, 70:2, 129-133, DOI: 10.1080/00031305.2016.1154108
5. Wieseler B, McGauran N, Kaiser T. New drugs: where did we go wrong and what can we do better? *BMJ* 2019; 366 :l4340 doi:10.1136/bmj.l4340

compararon con placebo, o con ningún tratamiento, y la calidad de los resultados se calificó mediante el sistema de Evaluación, Desarrollo y Valoración de Recomendaciones (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* o GRADE). Se calculó la proporción de intervenciones que contaban con evidencia de gran calidad para respaldar sus beneficios (definidas como que tenían una calificación GRADE de calidad alta para al menos un resultado primario, resultados positivos estadísticamente significativos y que los autores de las revisiones consideraron que eran eficaces). También se calculó la proporción de intervenciones que sugerían daños.

Resultados. De las 1.567 intervenciones elegibles, 87 (5,6%) contaban con evidencia de gran calidad que apoyaba sus beneficios. Se midieron los daños de 577 (36,8%) intervenciones. Hubo pruebas estadísticamente significativas de daño en 127 (8,1%) de ellas. La principal limitación que podría tener nuestro estudio es que confiamos en la validez de las evaluaciones que hicieron los autores de las evaluaciones Cochrane (incluyendo sus evaluaciones GRADE).

Conclusión. Más de 9 de cada 10 intervenciones estudiadas en las revisiones Cochrane recientes no están respaldadas por evidencia de alta calidad, y los daños están infradeclarados.

Prescripciones pediátricas ambulatorias en países con economías avanzadas en el siglo XXI: Una revisión sistemática (*Pediatric Outpatient Prescriptions in Countries with Advanced Economies in the 21st Century: A Systematic Review*)

Taine M, Offredo L, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M, Chalumeau M.

JAMA Netw Open. 2022;5(4):e225964. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.5964

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: exceso de prescripción, prescripción inapropiada, variaciones en prevalencia de prescripción, iatrogenia médica, corticoides, antibióticos

Puntos clave

Pregunta: Entre los países miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, ¿varían las prescripciones para pacientes pediátricos ambulatorios?

Resultados: Esta revisión sistemática, está basada en 11 estudios pediátricos realizados en 11 países y sus subregiones que incluyeron a 35.552.550 pacientes, documentó disparidades geográficas en la prevalencia anual de prescripción a pacientes pediátricos ambulatorios. La variación se asoció a diferencias en las políticas de prescripción de fármacos disponibles como medicamentos de venta libre, pero también se encontraron grandes diferencias para las principales clases terapéuticas que se venden bajo prescripción, como los corticoides sistémicos y los antibióticos sistémicos.

Significado: Estos resultados sugieren que muchas de las prescripciones que se emiten en los países con economías avanzadas podrían ser inapropiadas.

Resumen

Importancia: Es importante hacer una comparación internacional de las prescripciones ambulatorias pediátricas (POP) para estudiar las prácticas inadecuadas a escala nacional y orientar las acciones correctivas.

Objetivo: Comparar la prevalencia anual de la prescripción pediátrica ambulatoria entre los países miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE).

Revisión de la evidencia: Dos revisores independientes buscaron sistemáticamente en PubMed, Embase y en los sitios web de los institutos de salud pública o de las agencias de medicamentos, los estudios publicados a partir del año 2000 que informaran sobre la prevalencia de prescripción pediátrica ambulatoria (expresada como número de pacientes de <20 años con ≥ 1 prescripción ambulatoria al año por cada 1.000 pacientes pediátricos) en los países miembros de la OCDE o en grandes áreas geográficas dentro de ellos. Se evaluó el riesgo de sesgo de exhaustividad y representatividad. Se utilizaron ratios de prevalencia (PR) para comparar la prevalencia de prescripción pediátrica ambulatoria más alta y más baja entre los países en general, según los niveles de la clasificación de la Sustancia Química Terapéutica Anatómica (ATC) para la población pediátrica en general, y por grupo de edad (es decir, edades <5-6

vs $\geq 5-6$ años), estratificando según si el medicamento era de venta libre o con prescripción.

Resultados: Entre los 11 estudios que utilizaron tres bases de datos médico-administrativos regionales y ocho nacionales en 11 países, que incluían a 35.552.550 pacientes pediátricos. El riesgo global de sesgo fue bajo (10 estudios fueron representativos [90,9%], y el denominador de prevalencia de nueve estudios [81,8%] incluyó a los que no utilizan el sistema de salud). La prevalencia de una o más prescripciones por año osciló entre 480 y 857 pacientes pediátricos por 1000 en Suecia y Francia, respectivamente (PR, 1,8 [IC del 95%, 1,8-1,8]). En general, entre los ocho estudios que informaron sobre medicamentos de nivel 1 de la ATC, Dinamarca tuvo la menor prevalencia de prescripción ambulatoria (por ejemplo, preparados hormonales sistémicos: nueve pacientes pediátricos por 1.000 al año) y Francia la mayor (por ejemplo, preparados hormonales sistémicos: 216 pacientes pediátricos por 1.000 al año). Entre los ocho estudios que informaron sobre medicamentos de nivel 2 de la ATC para los medicamentos de ventas con prescripción, el PR entre Francia y Dinamarca fue de 108,2 (IC del 95%, 108,2-108,2) para los corticosteroides sistémicos y de 2,1 (IC del 95%, 2,1-2,1) para los medicamentos para la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias. El PR para los antibióticos entre Nueva Zelanda y Suecia fue de 3,4 (IC del 95%, 3,4-3,4). Para los pacientes pediátricos de 5 a 6 años o más, el PR para las hormonas sexuales entre Dinamarca y Francia fue de 2,1 (IC del 95%, 2,1-2,1). Entre los siete estudios que informaron sobre fármacos de nivel 5 de la ATC, la prevalencia de los 10 medicamentos de venta bajo prescripción más que más se prescribieron, tuvieron una prevalencia inferior a 100 pacientes pediátricos por 1.000 al año en los países escandinavos y en los Países Bajos, e inferior a 300 pacientes pediátricos por 1.000 al año en Francia y Nueva Zelanda.

Conclusiones y relevancia: Este estudio encontró grandes variaciones entre países en las prescripciones pediátricas ambulatorias de medicamentos de venta bajo prescripción, lo que puede sugerir que muchas prescripciones son inapropiadas. Los resultados pueden orientar las campañas educativas y las decisiones reguladoras en algunos países miembros de la OCDE.

Nuevas listas y nuevas herramientas tecnológicas sobre medicamentos potencialmente inapropiados para ancianos: una revisión integradora

Rodrigues Silva R, Alves Garcia LA, Zanardo Buso AL

Rev. Fam., Ciclos Vida Saúde Contexto Soc.

<https://seer.uftm.edu.br/revistaeletronica/index.php/refacs/article/view/5970>

Objetivo: identificar nuevas listas y herramientas tecnológicas relacionadas con los Medicamentos Potencialmente Inapropiados para los ancianos en las producciones científicas.

Método: revisión integradora realizada en el año 2020, cubriendo el periodo de 2010 a 2019, en las bases de datos: Scientific Electronic Library online, National Library of Medicine and National Institutes of Health, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud, Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud, Cochrane Library, Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal, Base de datos de la Fundación Index - España. Se seleccionaron los artículos publicados en los idiomas

portugués, inglés y español, y los artículos seleccionados se clasificaron por similitudes temáticas.

Resultados: Se consideraron 42 producciones, en su mayoría publicadas en inglés y producidas en EE UU, Canadá, España, Alemania, Bélgica e Irlanda. Se construyeron dos categorías temáticas: “Listas sobre medicamentos potencialmente inapropiados para ancianos” (con 22 publicaciones); y “Nuevas herramientas tecnológicas sobre medicamentos potencialmente inapropiados para ancianos” (con 20 publicaciones). Como resultados principales destacan: la relevancia de que las listas sobre estos medicamentos se adapten a países y/o poblaciones específicas; así como, el hecho de que las nuevas herramientas

tecnológicas sigan una tendencia de desarrollo y mejora, mientras que las cuestiones de usabilidad y amplitud de usuarios se pueden mejorar.

Conclusión: esta revisión identificó que el uso de medicamentos potencialmente inapropiados para ancianos representa un desafío para los servicios de salud, así como el número creciente

iniciativas para ampliar el acceso a informaciones, como la construcción de grandes bancos de datos y repositorios de fácil acceso.

Puede leer el artículo completo en portugués, inglés y español en el enlace que aparece en el encabezado

Regulación de la información sobre la prescripción de medicamentos en América Latina y el Caribe

(*Regulation of drug prescribing information in Latin America and the Caribbean*)

Ramírez-Telles M, Argotti-Rodríguez U.

Therapeutic Innovation & Regulatory Science 56:536–551 (5 de abril 2022). doi: 10.1007/s43441-022-00396-y

<https://link.springer.com/article/10.1007/s43441-022-00396-y>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25 (2)

Tags: prospecto de medicamentos, información para el usuario de medicamentos, información farmacéutica, recomendaciones de uso de medicamentos

Resumen

Objetivo: Describir las regulaciones de medicamentos en América Latina y el Caribe que estaban vigentes en mayo de 2021, y comparar las diferencias en la regulación de la información para la prescripción de medicamentos de uso humano entre los países.

Materiales y métodos: Una revisión narrativa permitió identificar la normativa sobre la información para la prescripción de medicamentos que se utiliza en el proceso de registro de los medicamentos de venta con receta en 25 países de América Latina y el Caribe. Se identificaron, para cada país, los términos y conceptos relativos a este tema, las disposiciones generales que han establecido las agencias reguladoras de estos productos, las solicitudes de registro sanitario y otras enmiendas.

Resultados: Los países de América Latina y el Caribe que se incluyeron en este estudio manejan y regulan la información de prescripción de medicamentos de manera diferente, en lo que se

refiere a conceptos, publicación de información, y estructura para informar sobre los productos, entre otros criterios. Pocas agencias reguladoras publican la información del producto en su página web. Además, en la mayoría de los países estudiados no se exige la presentación de un prospecto de información para el paciente para los medicamentos de venta con receta. No hay una estructura estandarizada para informar sobre los productos farmacéuticos en la región.

Conclusiones: Se evidenció un escaso nivel de armonización entre las normativas de estos países en cuanto al contenido y gestión (por ejemplo, si se requiere o no un prospecto físico, si está sujeto a notificación o aprobación) de la información sobre la prescripción de los medicamentos de uso humano. También hay una falta de estandarización de los conceptos para referirse a un documento específico (por ejemplo, prospecto para los profesionales de la salud, folleto de información para el paciente e información técnica del medicamento) y sobre el propio contenido.

Artículo completo disponible en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

La FDA aprueba más fármacos que no han demostrado eficacia; ¿cuál es el riesgo para los pacientes?

Melody Petersen

Los Angeles Times, 4 de marzo de 2022

<https://www.latimes.com/espanol/eeuu/articulo/2022-03-04/la-fda-aprueba-mas-farmacos-que-no-demostraron-su-eficacia-cual-es-el-riesgo-para-los-pacientes>

Editado por Salud y Fármacos

Durante sus embarazos, los médicos alentaron a Brittany Horsey a tomar un medicamento contra el parto prematuro, llamado Makena. El fármaco llegó al mercado tras recibir la aprobación acelerada de la FDA; los científicos de la agencia ahora dicen que Makena no funciona. Horsey sufrió efectos secundarios, incluyendo migrañas y depresión.

Los reguladores federales están aprobando cada vez más medicamentos antes de que los estudios hayan demostrado su eficacia, lo cual deja a los pacientes en riesgo de tomar medicinas que podrían dañarlos en lugar de ayudar.

El año pasado, 14 nuevos medicamentos recibieron la llamada aprobación acelerada, es decir que no han llevado a cabo las

pruebas que la FDA requiere regularmente. Eso representó el 28% de los 50 fármacos aprobados por la FDA. Los números han ido aumentando desde 2018 cuando solo cuatro, o el 7%, de los 59 medicamentos nuevos fueron aprobadas bajo esas normas.

Las aprobaciones aceleradas se permiten para casos inusuales, en los que los pacientes gravemente enfermos no tienen otros tratamientos. Pero la presión de la industria farmacéutica, las asociaciones de pacientes y los políticos para acelerar la comercialización de medicamentos, ahora la mayoría de los fármacos se aprueban por la vía acelerada o a través de tres programas similares que requieren menos evidencia y escrutinio regulatorio.

El cambio ha alarmado a algunos expertos, que temen que la industria esté explotando estas vías para vender medicamentos de eficacia y seguridad cuestionables, a precios altísimos.

“Esto está causando un daño real enorme”, afirmó Jerome Hoffman, profesor emérito de medicina de UCLA, señalando los efectos secundarios y las facturas médicas que los pacientes simplemente no pueden pagar.

Aunque la FDA tiene el poder de eliminar estos medicamentos cuando los estudios postcomercialización muestran que no funcionan, esto sucede poco.

Una investigación reciente de The Times detalló cómo Covis Pharma rechazó la solicitud de la agencia de retirar un fármaco para mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro. La FDA aprobó el medicamento Makena hace una década, con la esperanza de que redujera las muertes y las discapacidades graves entre los bebés nacidos antes de tiempo. La agencia exigió a la empresa que realizara un estudio para demostrar los beneficios del fármaco. Ese ensayo tomó ocho años y “no logró demostrar” que Makena funcionara, remarcaron científicos de la agencia.

Docenas de medicamentos comercializados aún no han sido respaldados por estudios que confirmen su efectividad. Tampoco hay que informar a los pacientes de que se les ha recetado uno de estos medicamentos, una laguna que hace que algunos médicos temen que se está engañando a las personas.

“Creo que la gente generalmente asume que, cuando la FDA aprueba algo, hay evidencia abrumadora de que es seguro y eficaz”, expuso Joseph Ross, profesor de medicina y salud pública de Yale, quien ha escrito sobre cómo se deben reformar las normas.

En un comunicado, la agencia señaló que estaba “comprometida a garantizar la integridad del programa de aprobación acelerada”. “Creemos que los pacientes que actualmente carecen de opciones adecuadas de tratamiento para enfermedades graves o potencialmente mortales están dispuestos a aceptar cierta incertidumbre con respecto al beneficio clínico cuando se desarrolla un nuevo tratamiento”, expresó la FDA.

“Para la gran mayoría de las aprobaciones aceleradas”, dijo, los beneficios clínicos del fármaco se verificaron posteriormente a través de los estudios de confirmación requeridos.

Medicamentos costosos cuya eficacia aún no está demostrada

La FDA está aprobando más medicamentos antes de que los estudios demuestren que funcionan. Aunque no se ha probado su efectividad, algunos llegan al mercado con precios de catálogo elevados.

Exondys 51 Distrofia muscular de Duchenne \$300.000 por año

Aduhelm Enfermedad de Alzheimer \$28.200 por año

Makena Riesgo de parto prematuro \$13.000 por embarazo

Durante décadas, el estándar de aprobación de la FDA ha sido requerir dos estudios “adecuados y bien controlados” que muestren “evidencia sustancial de efectividad”.

En 1992, con la crisis de la epidemia del sida, la agencia inició su programa de aprobación acelerada. Este permite que las empresas utilicen lo que se denominan “criterios de valoración sustitutos (subrogados)”: ciertos resultados en los ensayos clínicos que muestran que un fármaco podría ser beneficioso para los pacientes.

Muchos de los medicamentos aprobados bajo este programa han sido medicamentos contra el cáncer, cuyos ensayos no demostraron que alargaran la vida. En cambio, las empresas han utilizado rayos X y otras medidas para mostrar que el fármaco parecía provocar una respuesta positiva.

Desde 1992, el Congreso ha ido aprobando leyes que agregan más estrategias para que los fármacos obtengan una aprobación más rápida, con menos evidencia de lo que la FDA había requerido durante mucho tiempo.

Los nuevos programas se introdujeron para ayudar a los pacientes con enfermedades raras y sin esperanza. Ahora son de uso común.

El año pasado, el 74% de los 50 nuevos medicamentos aprobados por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA se procesaron a través de algún tipo de programa de aprobación acelerada. Entre los fármacos de esa lista se encuentran aquellos para la insuficiencia cardíaca y el lupus, afecciones para las cuales los pacientes ya tienen varias medicinas disponibles.

“Olvídese de dos estudios, olvídense de análisis bien hechos y de ensayos aleatorios”, consideró Hoffman sobre el uso cada vez más frecuente de las aprobaciones aceleradas por parte de la FDA. “Ahora, si alguien dice que podría funcionar y aún no hemos demostrado que sea dañino, intentémoslo”.

Si a una empresa se le otorga una aprobación acelerada, la FDA requiere estudios para confirmar que el medicamento funciona. Pero la agencia no ha obligado a las compañías a completar esos estudios, que si fallan podrían detener las ventas. “Las empresas arrastran los pies”, remarcó Ross. “Los estudios no se hacen”.

Cuando se le preguntó acerca de los ensayos retrasados, un portavoz de la agencia destacó: “La FDA utilizará toda la autoridad a su disposición para alentar el inicio diligente de estudios de confirmación bien diseñados. Si hay brechas en la capacidad de la FDA para responsabilizar a los desarrolladores

de realizar estudios tan rápidamente como lo permita la ciencia, entonces la agencia trabajará con el Congreso para cerrarlas”.

En un número creciente de casos, las empresas siguen vendiendo los medicamentos incluso después de que se completen esos estudios y se demuestre que los fármacos no son efectivos. Ross y otros investigadores las llaman “aprobaciones pendientes”.

“Makena es un caso ilustrativo de todo lo que está ocurriendo”, consideró Ross.

Covis le ha dicho a la FDA que quiere seguir vendiendo Makena mientras realiza más investigaciones para volver a tratar de demostrar que es efectiva. La compañía cuestiona los resultados del estudio que no demostró su eficacia, alegando que no incluyó a suficientes mujeres negras, que corren el mayor riesgo de parto prematuro. Covis dice que el medicamento es seguro y que seguir prescribiéndolo no dañará a las embarazadas. La etiqueta de Makena enumera efectos secundarios como coágulos de sangre e hipertensión. A algunos médicos les preocupa el riesgo de muerte fetal. La evidencia se revisará en una audiencia que la FDA aún no ha programado, a pesar de que han pasado tres años desde que el juicio mostró que el fármaco no es eficaz.

Dos aprobaciones aceleradas recientes acrecentaron el cuestionamiento de si la FDA ha bajado demasiado su estándar.

El año pasado, la agencia generó controversia cuando ignoró a su comité de expertos externos y otorgó la aprobación a un medicamento llamado Aduhelm, para la enfermedad de Alzheimer, que afecta a seis millones de estadounidenses y no tiene cura. Tres miembros del comité renunciaron, en protesta.

En la decisión, la FDA utilizó evidencia de ensayos clínicos que mostraban que el fármaco reducía los niveles de placa amiloide en el cerebro. Pero los científicos cuestionaron el uso de ese marcador indirecto y señalaron que otros medicamentos atacan las placas, con poco efecto sobre la demencia del paciente.

Las infusiones intravenosas del medicamento pueden causar efectos secundarios graves, incluyendo la inflamación del cerebro.

Biogen, el fabricante, presentó Aduhelm a un precio de US\$56.000 al año. El alto costo para una afección que afecta a millones de estadounidenses hizo que los funcionarios federales propusieran un alza de las primas de Medicare del 14.5% para cubrir los miles de millones de dólares que el gobierno esperaba pagar por él. En diciembre, la compañía redujo el precio anual a la mitad, US\$28.200.

En enero, Medicare propuso cubrir el costo de Aduhelm solo para pacientes en ensayos clínicos. Está pendiente una decisión final [Nota de Salud y Fármacos: Biogen apeló la decisión del

programa de Medicare y Medicaid, pero al final se ha impuesto la decisión del programa].

Las preocupaciones por el programa de aprobación acelerada se acrecentaron en 2016, cuando Janet Woodcock, una alta funcionaria de la FDA, aprobó un medicamento para la distrofia muscular de Duchenne a pesar de que los científicos de la agencia concluyeron que no funcionaba y que aún no se conocían sus riesgos.

Sarepta Therapeutics comenzó a vender el fármaco Exondys 51 a un precio de US\$300.000 al año. La aprobación provocó una disputa dentro de la FDA que pronto se hizo pública cuando se dieron a conocer los documentos. “Al permitir la comercialización de un fármaco ineficaz, esencialmente un placebo científicamente elegante, miles de pacientes y sus familias recibirían falsas esperanzas a cambio de dificultades y riesgos”, escribió Ellis Unger, uno de los científicos de la FDA que criticó la decisión de Woodcock.

La funcionaria defendió su decisión. Entre sus argumentos estaba que Sarepta “necesitaba capitalizarse”, le dijo a una junta interna que analizaba la disputa. Señaló que las acciones de la compañía bajaron cuando un comité de expertos votó en contra del fármaco y luego subieron cuando más tarde envió una carta a Sarepta diciendo que esperaba otorgar pronto la aprobación acelerada a este medicamento.

Si el medicamento no se aprobaba, agregó, Sarepta no tendría fondos suficientes para continuar estudiando Exondys 51 y otros fármacos similares en desarrollo.

El portavoz de la agencia le dijo a The Times que “la decisión de la FDA sobre cualquier producto farmacéutico, en cualquier área terapéutica, se basa en una evaluación de beneficios versus riesgos, apoyada en la ciencia, la medicina, las políticas y el buen juicio, de conformidad con las normas legales y reglamentarias aplicables”.

Los pacientes dependen de los médicos para mantenerse a salvo de fármacos que acarrearán más riesgos que beneficios. Sin embargo, un informe sugiere que la mayoría de los doctores no conocen que detrás de algunos medicamentos que recetan hay muy poca evidencia.

En una encuesta de 2016, el 70% de los médicos creían erróneamente que una aprobación de la FDA requería estudios que mostraran un efecto “estadísticamente significativo” y “clínicamente importante”.

“La compañía farmacéutica y toda la publicidad dicen que éste es un gran medicamento nuevo”, comentó Hoffman. “¿Cuántos médicos realmente van a decir: ‘Esperen un segundo ¿Es eso cierto?’”.

El NICE "no ha escuchado las opiniones de los pacientes" sobre la retirada de medicamentos, afirma un grupo parlamentario

(NICE has 'failed to listen to patient evidence' on prescription drug withdrawal, claims parliamentary group)

The Pharmaceutical Journal, 21 de abril de 2022

<https://pharmaceutical-journal.com/article/news/nice-has-failed-to-listen-to-patient-evidence-on-prescription-drug-withdrawal-claims-parliamentary-group>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: gabapentinoide, deprescripción, opioide, benzodiacepina, fármaco Z, antidepressivo, síndrome de abstinencia

El Grupo Parlamentario de Todos los Partidos para la Dependencia de Medicamentos Prescritos (*All-Party Parliamentary Group (APPG) for Prescribed Drug Dependence*) ha criticado al Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención (*National Institute for Health and Care Excellence NICE*) por su nueva guía sobre la retirada gradual de los medicamentos que generan dependencia.

La guía es la primera que emite NICE que es específica para los medicamentos que pueden causar dependencia o síntomas de abstinencia.

Según un grupo de parlamentarios, al ofrecer consejos sobre la reducción de la dosis cuando se van a suspender ciertos medicamentos NICE no ha tenido en cuenta la experiencia de miles de pacientes.

En su respuesta a la publicación de la guía del NICE sobre cómo gestionar la retirada de medicamentos, como los opioides, las benzodiacepinas y los antidepressivos, el Grupo Parlamentario Multipartidista (APPG) para la Dependencia de Medicamentos Prescritos dijo que el instituto "no escucha la evidencia de los pacientes".

La guía final, publicada el 20 de abril de 2022, es la primera de NICE que cubre específicamente los medicamentos que pueden causar dependencia o síntomas de abstinencia.

Las guías se emiten después de que Public Health England publicara la revisión de la evidencia de 2019, 'Dependencia y abstinencia asociada con algunos medicamentos prescritos (*Dependence and withdrawal associated with some prescribed medicines*), que reveló que más de una cuarta parte de la población adulta que reside en Inglaterra (26,3%) había recibido durante el año previo una receta de un medicamento que genera dependencia.

Aunque el APPG, formado por diputados y colegas, acogió con satisfacción varios aspectos de la guía -como la necesidad de que los médicos ofrezcan [tratamientos] alternativos y la exigencia de un plan de gestión por escrito al inicio de la prescripción-, afirmó que la guía "no proporcionan instrucciones sencillas para la reducción lenta de las dosis, que es la intervención más importante para una retirada segura".

El APPG añadió que la reducción lenta durante varios meses o más está "basada en la experiencia de miles de pacientes" y "sin embargo, la nueva guía no proporciona información sobre la lentitud de la reducción, la frecuencia de la misma y su cuantía".

"Sin estos detalles, es poco probable que los médicos cambien su práctica actual", afirma.

Danny Kruger, presidente del APPG para la drogodependencia prescrita, dijo: "Instaremos al NICE a reconsiderar tanto esta evidencia como su proceso para generarla con el objetivo de garantizar que, en el futuro, la experiencia de los pacientes esté debidamente representada".

Sin embargo, en una declaración a *The Pharmaceutical Journal*, el NICE dijo que la afirmación de que no había escuchado la evidencia de los pacientes "simplemente no era correcta" y que el comité de la guía había considerado la "evidencia más relevante, fiable y sólida que estaba disponible", incluyendo datos cualitativos y cuantitativos.

Paul Chrisp, director del centro de guías de NICE, dijo: "No hay una estrategia única para la retirada segura de los medicamentos asociados a la dependencia, con "instrucciones sencillas" que se puedan aplicar a todo el mundo independientemente de sus circunstancias individuales. Por eso promovemos un enfoque más centrado en la persona".

Y añadió: "La guía deja claro que esta reducción puede tener que ser lenta para muchas personas. También estamos trabajando estrechamente con NHS England e Improvement, Health Education England y otros para ayudar a implementar la guía y beneficiar a los pacientes."

La Real Sociedad Farmacéutica (*Royal Pharmaceutical Society* o RPS) también ha expresado su preocupación por las recomendaciones de reducción de la dosis en la versión preliminar de la guía del NICE. En respuesta a una consulta sobre el borrador de la guía, la RPS dijo que la recomendación sobre la reducción lenta está "abierto a demasiada interpretación y podría ser perjudicial".

En respuesta a la publicación de la guía final del NICE, Laura Wilson, responsable de política y práctica del RPS en Escocia, dijo: "Acogemos con satisfacción la publicación de la guía y el reconocimiento de que la tasa de retirada segura varía entre las personas, además de señalar que incluso para la misma persona esa tasa puede variar con el tiempo. Esto fomentará un enfoque real centrado en la persona para ir reduciendo la dosis al dejar de tomar estos medicamentos".

"La guía menciona el uso de programas de retirada que se han publicado y creemos que habría sido útil incluir información práctica, basada en la evidencia, sobre las tasas de reducción, el intervalo entre las reducciones de dosis, cómo reducir las dosis y la duración total de la reducción, como sugerimos en nuestra respuesta a la consulta.

"Esto habría dado a los prescriptores confianza en sus recomendaciones y un punto de partida para la discusión con su paciente, permitiéndoles formular un plan juntos que ofreciera a los pacientes la mejor oportunidad de una retirada exitosa".

Recuadro: ¿Qué dice la guía final?

Al acordar un programa de reducción de dosis con la persona:

- explique el riesgo de una interrupción brusca y que el ritmo de la retirada segura varía entre las personas y con el tiempo puede variar para la misma persona;
- equilibre el riesgo de acontecimientos adversos derivados de la exposición continuada al medicamento con la minimización del riesgo de síntomas de abstinencia mediante la reducción lenta de la dosis y su retirada;
- asegúrese de que el ritmo de reducción previsto es aceptable para la persona;
- explique que, aunque es de esperar que se produzcan síntomas de abstinencia, el programa de reducción puede modificarse para permitir que los síntomas intolerables de abstinencia mejoren antes de realizar la siguiente reducción;
- considere la posibilidad de otorgar a la persona más control sobre el proceso de reducción de la dosis (por ejemplo, suministrando su dosis diaria habitual de una forma que le permita reducir la cantidad en pequeños decrementos a su ritmo, en lugar de emitir recetas sucesivas de dosis diarias reducidas);
- acordar intervalos regulares para revisar y ajustar el programa de reducción según sea necesario;
- asegúrese de que la persona sabe a quién dirigirse en caso de que surjan problemas.

Si la persona está dejando de tomar un opiode, una benzodiacepina, un fármaco Z o un antidepresivo, sugiera un ritmo de reducción lento y escalonado, proporcional a la dosis que está tomando, de modo que las disminuciones sean menores a medida que se reduce la dosis, a menos que el riesgo clínico sea tal que se necesite una retirada rápida.

Si la persona está dejando de tomar un gabapentinoide, reduzca la dosis en una cantidad fija en cada disminución, a menos que el riesgo clínico sea tal que se necesite una retirada rápida.

Fuente: NICE guideline: Medicines associated with dependence or withdrawal symptoms: safe prescribing and withdrawal management for adults

Los Problemas de Salud Mental y la Prescripción

Revisión de la depresión resistente al tratamiento: Un rayo de esperanza.

(Treatment-Resistant Depression Revisited: A Glimmer of Hope).

Halaris A, Sohl E, Whitham EA

J Pers Med. 2021 Feb 23;11(2):155. doi: 10.3390/jpm11020155. PMID: 33672126; PMCID: PMC7927134.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666560322000214?via%3Dihub>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: depresión grave, psicoterapia, diagnóstico de la depresión, factores sociales que causan depresión, constructo de DRT, condicionantes sociales de la salud mental, arketamina, emergencia psiquiátrica, crisis depresiva

Resumen

El término depresión resistente al tratamiento (DRT) ha sido el centro de cientos de estudios y ensayos clínicos, a pesar de que según los estándares clínicos actuales no es una situación de salud mental diagnosticable. El término implica que se trata de una depresión especialmente difícil de tratar. Sin embargo, como ilustramos aquí, el uso del constructo DRT genera preocupaciones significativas para el bienestar del paciente y la distribución óptima de los recursos.

En primer lugar, la DRT se define frecuentemente como una depresión que no responde a la medicación antidepresiva. Por lo

tanto, se puede etiquetar a los pacientes con DRT después de haber probado una sola medicación, sin tener en cuenta los tratamientos no farmacológicos eficaces como la psicoterapia o las intervenciones holísticas para mejorar el sueño, la nutrición y el ejercicio. En segundo lugar, el DRT contextualiza implícitamente la depresión como un problema ubicado en el cerebro de un individuo, ignorando factores sistémicos, de desarrollo y sociológicos más amplios que se sabe que generan depresión. Se excluyen importantes determinantes estructurales de la salud, como el aislamiento social, los factores de estrés ambiental, la opresión sistémica y las necesidades básicas insatisfechas de vivienda, alimentación y seguridad. En tercer lugar, el DRT hace un flaco favor a los pacientes cuando escala rápidamente las decisiones de tratamiento a opciones cada vez más arriesgadas y experimentales. Y, por último, el concepto existente de DRT se utiliza para justificar una enorme inversión financiera -del orden de miles de millones de dólares- en la

investigación destinada a identificar dianas biológicas para tratamientos precisos.

La búsqueda de tratamientos biomédicos lucha por proporcionar el anticipado retorno a la inversión en forma de disminución de la carga de depresión, a pesar de más de 50 años de costosos

esfuerzos. A partir de perspectivas históricas, destacamos estos problemas y hacemos recomendaciones para abordarlos.

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

Esketamina nasal, ejemplo de medicamento superfluo.

Marín S, Martínez F, Ortiz R, Pellín MC, Pol E.

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)

DOI 10.5281/zenodo.6981774

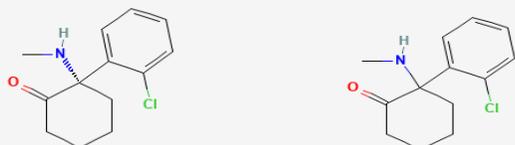
Tags: ketamina, anestésico, enantiómero, TRANSFORM 1, TRANSFORM 2, TRANSFORM 3, ASPIRE 1, ASPIRE 2, SUSTAIN 1, SUSTAIN 2, MADRS

El 18 de diciembre de 2019, la Agencia Europea del Medicamento (AEM) dio el visto bueno a la comercialización de un preparado de esketamina (enantiómero S de la ketamina racémica), denominado Spravato® de la compañía farmacéutica Janssen-Cilag. El medicamento ha sido objeto de un considerable despliegue mediático destinado al público en general, en forma de artículos periodísticos sobre avances en salud mental y basados en opiniones de “expertos”, motivo por el que hemos decidido analizar el valor real del mismo. Ninguno de los autores tiene conflictos de interés asociados con los fabricantes ni con los que comercializan el producto o con sus competidores actuales o potenciales, ni con agencias y compañías de seguros médicos responsables de la financiación de los mismos. La información de este artículo se basa fundamentalmente en la ficha técnica aprobada por la AEM [1]. La sustancia se presenta en un dispositivo para administración nasal, que provee dos pulverizaciones cada una de 14mg, un total de 28mg de esketamina base por dispositivo, en solución acuosa. El preparado no requiere condiciones especiales de conservación y su periodo de validez es de 3 años. Esketamina nasal se considera que es un psicoanaléptico, incluido en la categoría de “otros antidepresivos” (grupo N06AX), la DDD se ha cuantificado en 8mg (56mg semanales) [2].

Los enantiómeros son moléculas idénticas salvo que una es imagen especular de la otra, se diferencian en la capacidad de rotar la luz polarizada y en la actividad biológica, siendo solo activo uno de ellos. La mezcla racémica contiene ambos enantiómeros (Ver Figura 1). La separación del enantiómero activo de la mezcla racémica es una de las estrategias empleadas por el sistema de patentes para prolongar la exclusividad en el mercado [3].

Figura 1.

a) Esketamina (enantiómero S) b) Ketamina (racémico)



Esketamina es un antagonista no selectivo y no competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), receptor ionotrópico de glutamato. El bloqueo del receptor NMDA conduce a un aumento transitorio de la liberación de glutamato que estimula los receptores AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico ácido). Se supone que esto último causa un aumento de la señalización neurotrófica que puede contribuir al restablecimiento de la función sináptica en las regiones implicadas en la regulación del ánimo y el comportamiento emocional. El restablecimiento de la función dopaminérgica en las zonas implicadas en la motivación y la recompensa y la disminución de la estimulación en las zonas implicadas de la anhedonia pueden contribuir a la rápida respuesta. Ver Figura 2.

Las indicaciones aprobadas son:

- En combinación con antidepresivos IRS o IRSN en adultos con “Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento”,** definido como “ausencia de respuesta a dos tratamientos antidepresivos diferentes” del episodio depresivo actual de moderado a grave.
- Administrado conjuntamente con terapia antidepresiva oral en adultos** con un episodio de trastorno depresivo mayor de moderado a grave, como “tratamiento agudo a corto plazo” para la rápida resolución de los síntomas depresivos, los cuales a juicio clínico constituyen una “emergencia psiquiátrica”.

En el tratamiento de la depresión mayor resistente a antidepresivos. Se ha estudiado en 5 ensayos clínicos fase III en pacientes adultos (18-86 años) con depresión mayor (DSM-5) resistente al tratamiento (que no respondían a dos antidepresivos orales a dosis y duración adecuadas en el episodio actual). Tres de los ensayos fueron a corto plazo y uno a largo plazo. Se incluyeron 1833 adultos, de los que 1601 se expusieron a esketamina nasal.

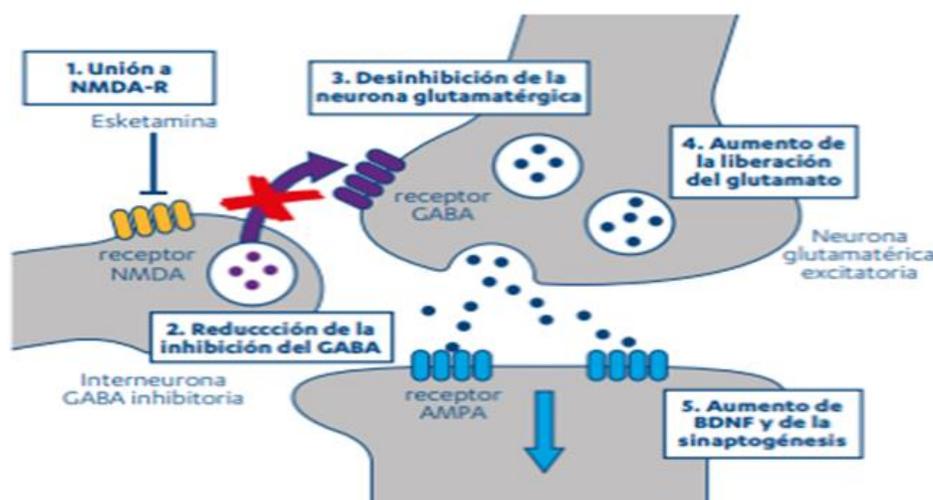
Los estudios a corto plazo se conocen como Transform 1, 2 y 3, (respectivamente TRD3001, TRD3002 y TRD3005) [4-6]. Tuvieron como objetivo valorar la eficacia de la adición de esketamina nasal, añadida a un antidepresivo oral de nueva instauración (venlafaxina, duloxetina, escitalopram o sertralina) como tratamiento de la depresión mayor resistente a dos fármacos antidepresivos orales en el episodio actual. Los tres tuvieron una duración de 4 semanas, fueron aleatorizados, de doble ciego y controlados con antidepresivo de nueva instauración, con uso de placebo nasal con aditivo amargo en la

rama control para mantener el cegado. Los ensayos Transform 1 y 2 se realizaron en adultos entre 18 y <65 años, mientras que Transform 3 se realizó en ≥ 65 años. La dosis inicial de esketamina para <65 años fue 56mg, mientras que en ≥ 65 años fue de 28mg; posteriormente y según tolerancia, fueron de 56 a 84mg administradas 2 veces por semana durante 4 semanas (periodo denominado fase de inducción). En el estudio Transform 1 los sujetos fueron aleatorizados a una de 3 ramas de tratamiento, esketamina 56mg, esketamina 84mg o placebo, y las dosis se mantuvieron fijas. En los otros dos, Transform 2 y Transform 3, la dosis de cada sujeto fue flexible, en función de la respuesta, manteniéndolas entre 56 y 84mg de esketamina. El tratamiento con antidepresivo oral se mantuvo abierto desde el

primer día. La variable principal de eficacia fue el cambio en la escala Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS) desde el valor basal al día 28 (esto es al final de la fase de inducción). La puntuación de la MADRS varía entre 0 y 60, un valor mayor indica una condición depresiva más grave. Un cambio negativo en esta puntuación indica mejoría de los síntomas, y una diferencia negativa entre el grupo con esketamina y grupo placebo favorece a la esketamina. A continuación, se muestran las características de los participantes en los ensayos Transform 1, 2 y 3. Ver Cuadro 1

Figura 2 [1].

Mecanismo de acción de la esketamina



Cuadro 1. Características demográficas de los sujetos de los ensayos Transform 1, 2 y 3. [1]

	Transform 1 TRD3001 (n= 223)	Transform 2 TRD3002 (n= 342)	Transform 3 TRD3005 (n= 137)
Edad (años)			
Mediana (intervalo)	47 (19-64).	47 (18-64).	69 (65-86)
Sexo, n, (%)			
Varones	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Raza, n, (%)			
Blanca	208 (93,3)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Negra	11 (4,9)	19 (5,1)	0 (0)
Nº de antidepresivos previos sin respuesta en el episodio depresivo actual, n (%)*			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
≥ 3	82 (36,8%)	167 (44,8%)	58 (42,3%)
Antidepresivos de nuevo inicio con esketamina, n (%)			
IRSN	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
ISRS	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (65,5%)
Retirados del estudio por cualquier motivo n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

* Nótese que la suma de los que tuvieron fracaso en 2 más los que tuvieron fracaso en 3 o más no suman el 100%.

El Cuadro 2 muestra la variable resultado principal en los estudios Transform 1, 2 y 3, el cambio en las puntuaciones

MADRS desde el valor basal al final de la 4ª semana de tratamiento.

Cuadro 2. Resultados de eficacia de los ensayos clínicos a corto plazo, cambio en las puntuaciones MADRS desde el valor basal (ANCOVA-BOCF) [1]

Nombre del estudio	Grupos de tratamiento	Sujetos por grupo	MADRS basal	Cambio de las medias de MC desde valor basal al final de la semana 4 (EE)	Diferencia de medias MC (IC al 95%)
Transform 1 TRD3001	Esketamina nasal 56mg + AD oral	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8; -0,8)
	Esketamina nasal 84mg + AD oral	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2(-4,7; 2,3) (incluye el valor nulo)
	Placebo nasal + AD oral	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
Transform 2 TRD3002	Esketamina nasal 56-84mg + AD oral	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3)
	Placebo nasal + AD oral	104	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
Transform 3 TRD3005 (≥65 años)	Esketamina nasal 28mg, 56-84mg + AD oral	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6) (incluye el valor nulo)
	Placebo nasal + AD oral	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

ANCOVA-BOCF: análisis de la covarianza con imputación del valor basal al valor final en los casos que suspenden el tratamiento; DE: desviación estándar, EE: error estándar; MC: mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza.

La rama de esketamina a dosis fija de 56mg del estudio Transform 1, y la rama con esketamina a dosis flexibles entre 56 y 84mg del estudio Transform 2, mostraron resultados estadísticamente significativos superiores a las respectivas ramas placebo. En ambos casos la significación clínica es muy dudosa ya que no llegan a 5 unidades de 60 en la escala MADRS. Un descenso de 8 puntos en la MADRS puntuada por un clínico (o de 5 puntos si es autopuntuada) equivale a una mejoría mínima en la impresión clínica global [7]. Los intervalos de confianza al 95% de las diferencias de la rama de esketamina a dosis de 84mg en el ensayo Transform 1 y de la rama con esketamina a dosis flexible en el ensayo Transform 3 (≥65 años) con las respectivas ramas placebo incluyen el valor nulo, es decir no pudieron

detectar que hubiera diferencia entre esketamina y placebo. Es más, el valor máximo de tales intervalos es <7, no alcanza una diferencia mínima clínicamente significativa.

Las tasas de respuesta y de remisión del trastorno depresivo mayor se establecieron como variables secundarias de resultado en los estudios Transform 1, 2 y 3. Se definió respuesta como una reducción ≥50% en la puntuación MADRS respecto del valor basal, al final de la fase de inducción. Remisión se definió como una reducción de la puntuación de la MADRS hasta un valor ≤12. El Cuadro 3 indica los valores que tomaron estas variables de resultados en los momentos preespecificados.

Cuadro 3. Tasas de respuestas y remisión en los ensayos clínicos de 4 semanas de duración, basadas en datos de BOCF (imputación del valor basal en los casos de suspensión del tratamiento) [1]

Nombre del estudio	Grupo de tratamiento	Nº de pacientes (%)					Remisión 4 sem
		Tasas de respuesta					
		24 h	1 sem	2 sem	3 sem	4 sem	
Transform 1 TRD3001	Esketamina nasal 56mg + AD oral	20 (17,9)	21 (18,3)	29 (25,2)	52 (45,2)	61 (53,0)	40 (34,8) NS
	Esketamina nasal 84mg + AD oral	p<0,046	p<0,001	p<0,046	p<0,001	p<0,001	
	Placebo nasal + AD oral	17 (14,9) (NS)	16 (14,0) (NS)	25 (21,9) (NS)	33 (29,9) (NS)	52 (45,6) (NS)	38 (33,3) (NS)
Transform 2 TRD3002	Esketamina nasal 56-84mg + AD oral	8 (7,1)	5 (4,4)	15 (13,3)	25 (24,1)	42 (37,2)	23(29,2)
	Esketamina nasal 56-84mg + AD oral	18 (15,8) (NS)	15 (13,2) (NS)	29 (25,4) (NS)	54 (47,4) (NS)	70 (61,4) (NS)	53 (46,5) (NS)
	Placebo nasal + AD oral	11 (10,1)	13 (11,9)	23 (21,1)	35 (32,1)	52 (47,7)	31 (28,4)
Transform 3 TRD3005 (≥65 años)	Esketamina nasal 28mg, 56-84mg + AD oral	ND	4 (5,6) (NS)	4 (5,6) (NS)	9 (12,5) (NS)	17 (23,6) (NS)	11 (15,3) (NS)
	Esketamina nasal 28mg, 56-84mg + AD oral	ND	3 (4,6)	8 (12,3)	8 (12,3)	8 (12,3)	4 (6,2)
	Placebo nasal + AD oral	ND	3 (4,6)	8 (12,3)	8 (12,3)	8 (12,3)	4 (6,2)

Los comentaristas hemos calculado la significación de las diferencias de porcentajes, que no figuran en la ficha técnica proporcionada por la EMA. (NS): no significativo (p>0,05, incluso sin realizar ajuste por análisis múltiple).

En el ensayo Transform 1 las tasas de respuesta en la rama con esketamina 56mg fueron superiores a las de la rama placebo en los 5 momentos evaluados. En este estudio las tasas la rama con esketamina 82mg solo se mostraron superiores a placebo en la 1ª y 4ª semana. Ninguna de las dos ramas con esketamina

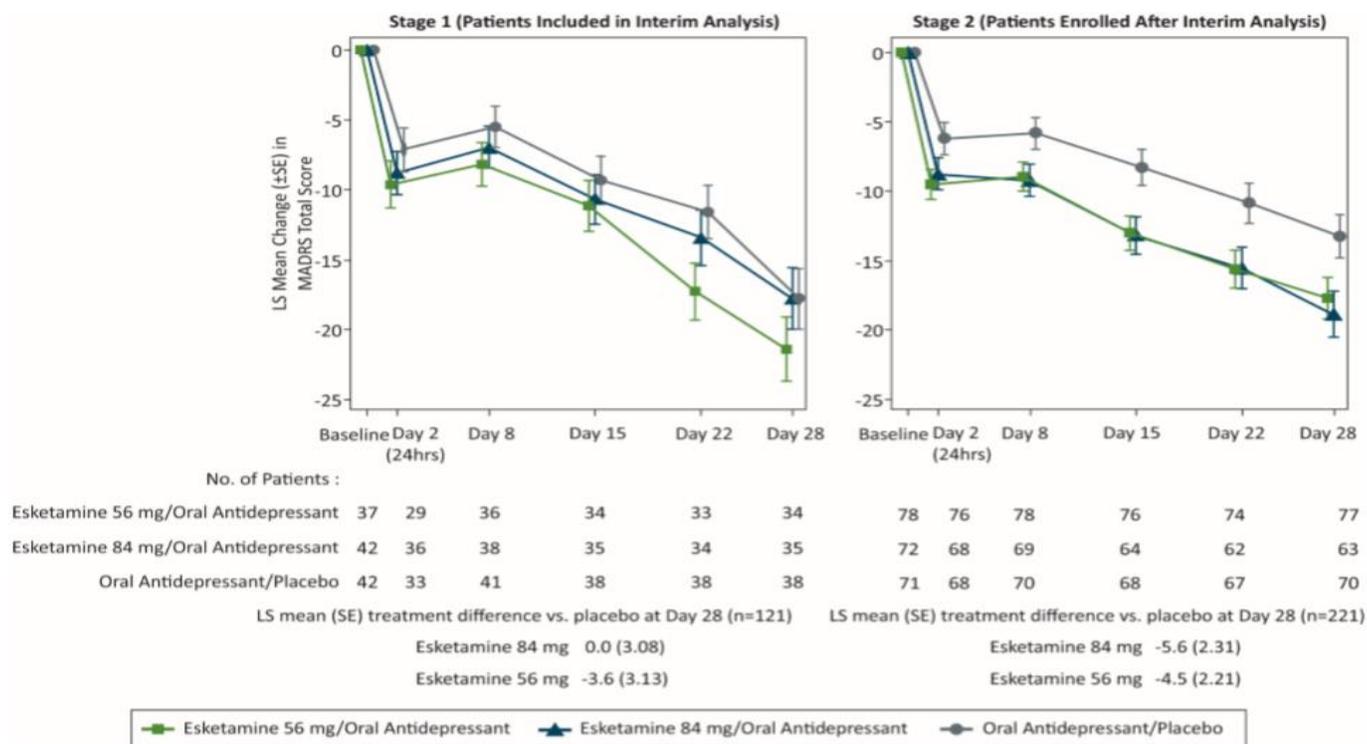
proporcionó tasas de remisión significativamente superiores a la del grupo placebo. En el ensayo Transform 2 la rama con esketamina nasal a dosis flexibles obtuvo tasas de remisión estadísticamente superiores a las de la rama placebo, aunque no hay diferencias entre rama activa y rama placebo en cuanto las

tasas de respuesta en ninguno de los 5 momentos evaluados, salvo en la 3ª semana. El ensayo Transform 3 no proporcionó diferencias entre la rama con esketamina y la rama con placebo en las tasas de respuesta en ninguno de los 5 momentos evaluados, ni en la tasa de remisión. Los datos dicotomizados (respondedores/no respondedores, remisión/no remisión) a partir de datos continuos (puntuación de los síntomas con la MADRS), como ocurre en estos estudios, constituyen una redundancia que trata de magnificar un efecto que previamente se había mostrado clínicamente irrelevante. Realmente son clínicamente indistinguibles los sujetos que puntúan justo debajo del punto de corte de los situados justo por encima del mismo [8].

Hay 2 aspectos adicionales del estudio Transform 1 que se deben comentar: el análisis estadístico secuencial y el análisis intermedio preespecificado en su protocolo [4]. El primero especificó que, para cada resultado objetivo, el examen de la significación del grupo con dosis de 56mg de esketamina nasal se llevaría a cabo solo si el grupo con dosis de 84mg se había mostrado significativamente superior al grupo placebo. Como no se cumplió la condición impuesta al grupo de 84mg, el grupo con

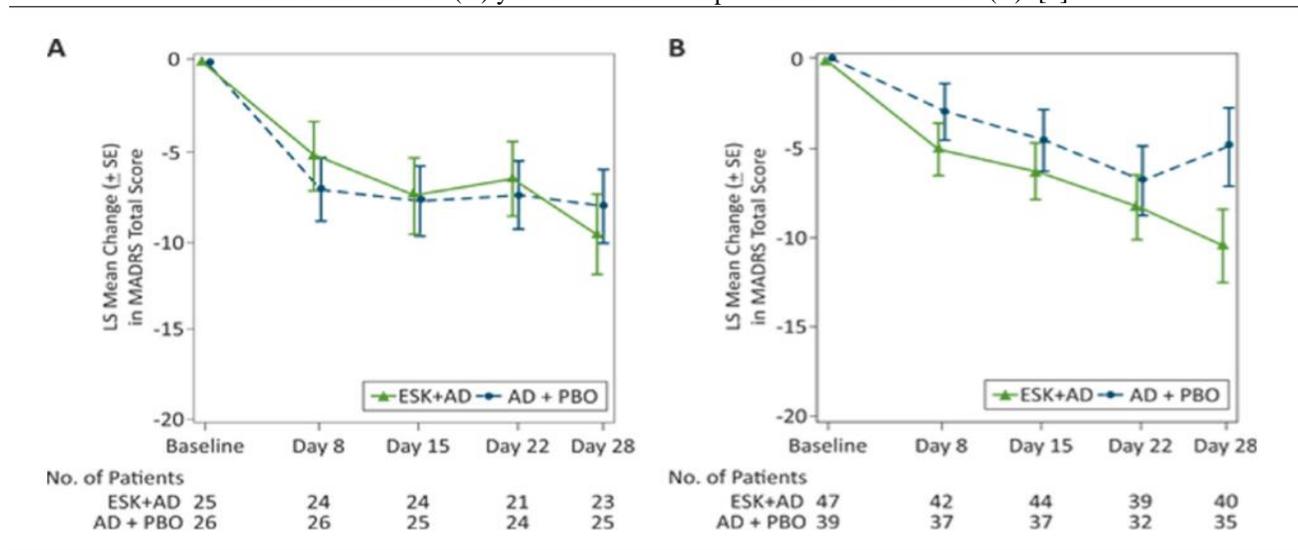
56mg no pudo ser analizado formalmente frente al placebo nasal, y los valores indicados deben ser considerados un análisis postrero, con un valor de generador de hipótesis, que no de rechazo de la hipótesis nula de ausencia de diferencias, ni se puede usar a efectos de obtención de la autorización de comercialización. Referente al análisis intermedio hay que decir que el comportamiento de los grupos a lo largo del tratamiento varió notablemente según los sujetos hubieran sido reclutados antes o después del mismo, acrecentándose las diferencias. Ver Figura 3A, que muestra el cambio medio (y desviación normal) de la puntuación total de la MADRS a lo largo del tiempo. En el escenario 1 se muestran los sujetos incluidos en el análisis intermedio, mientras que en el escenario 2 se incluyen los sujetos reclutados después del mismo. Este diferente comportamiento perfectamente puede estar indicando un escape del ciego, aunque los redactores del informe sobre el mismo lo niegan, favoreciendo las puntuaciones MADRS en los grupos con esketamina y desfavoreciendo al grupo con placebo. En el estudio Transform 3 también se realizó un análisis intermedio, tras el cual volvió a producirse un cambio de tendencia, ver figura 3B [6].

Figura 3A. Estudio Transform 1. Comparación del cambio en la MADRS a lo largo del tratamiento de los sujetos incluidos en el análisis intermedio y los reclutados con posterioridad a él estudio. [4]



En el estudio Transform 2 también se preespecificó un análisis secuencial [5], en el que jerárquicamente se condiciona el análisis del porcentaje de remisión a que hubiera resultado significativa la diferencia de porcentajes de respuestas, situación que no se produce. Por tanto, la significación de la diferencia entre grupo con esketamina y grupo placebo de los porcentajes de sujetos en remisión, no tiene valor de rechazo de la hipótesis nula.

Otro aspecto a señalar es la discrepancia entre los valores de las variables de resultado de los estudios Transform 1 y Transform 2 indicados en la ficha técnica y en los informes publicados en las revistas profesionales [4,5]. En las publicaciones profesionales se muestran valores de eficacia superiores a los indicados por la AEM. Pueden compararse los valores mostrados en los Cuadros 2 y 3, procedentes de la ficha técnica, con los indicados en las Figuras 4A y 4B, tomadas de las respectivas publicaciones.

Figura 3B. Estudio Transform 3. Comparación del cambio en la MADRS a lo largo del tratamiento de los sujetos incluidos en el análisis intermedio (A) y los reclutados con posterioridad a él estudio (B). [6]**Figura 4A.** Estudio Transform 1, cambio en la puntuación total de MADRS desde el momento basal al día 28 de fase doble ciego [4]

	Esketamine 56 mg/oral antidepressant	Esketamine 84 mg/oral antidepressant	Oral antidepressant/placebo
Baseline			
N	115	114	113
Mean (SD)	37.4 (4.76)	37.8 (5.58)	37.5 (6.16)
Change from baseline to day 28			
N	111	98	108
Mean (SD)	-19.0 (13.86)	-18.8 (14.12)	-14.8 (15.07)
MMRM analysis^a			
Diff. of LS means ^b (SE)	-4.1	-3.2	
95% CI on difference ^c	-7.67; -0.49	-6.88; 0.45	
2-sided P-value ^d	.027 ^e	.088	

Notas: Cuatro pacientes randomizados a los brazos con esketamina no fueron incluidos en el análisis de eficacia debido a que no recibieron ninguna dosis de esketamina y/o antidepressivo oral. Abreviaturas: CI. Intervalo de confianza; LS: mínimos cuadrados. SD: desviación estándar. SE: error estándar, MMRM: modelo de medidas repetidas de efectos mixtos.

Figura 4B. Estudio Transform 2. Cambio en la puntuación MADRS desde la evaluación basal al día 28 de la fase doble ciego [5].

	Esketamine Plus Antidepressant		Antidepressant Plus Placebo	
Baseline				
N	114	109		
Mean and SD	37.0	37.3	5.69	5.66
Change from baseline to day 28				
N	101 ^b	100 ^b		
Mean and SD	-21.4	-17.0	12.32	13.88
MMRM analysis^c				
Difference of LS means ^d and SE	-4.0		1.69	
95% CI on difference	-7.31		-0.64	
2-sided p value	0.020			

Un total de 196 pacientes completaron la fase de doble ciego y fueron evaluados el día 28, y cinco pacientes discontinuaron el estudio, pero proporcionaron una evaluación con MADRS el día 28, por lo que 201 pacientes fueron incluidos en el análisis.

Abreviaturas: CI. Intervalo de confianza; LS: mínimos cuadrados. SD: desviación estándar. SE: error estándar, MMRM: modelo de medidas repetidas de efectos mixtos.

También se realizó un estudio a corto plazo en población japonesa (TRD2005) [9] con diseño de ramas paralelas, a doble ciego, de 4 semanas de duración (fase de inducción), con cuatro ramas de tratamiento a dosis fijas; placebo nasal, esketamina nasal 28mg, esketamina nasal 56mg y esketamina nasal 85mg, con un esquema 2:1:1:1, que incluyó 202 sujetos. Todos los sujetos habían mostrado ser resistentes a ≥ 1 pero < 5 antidepressivos orales y recibieron durante todo el periodo un antidepressivo oral de nueva instauración. La variable resultado principal fue el cambio en la puntuación MADRS desde el momento basal al día 28. Ninguna de las ramas de tratamiento activo se mostró estadísticamente diferente al placebo. Ver Cuadro 4.

Cuadro 4. Cambio en la puntuación total de la MADRS durante 4 semanas en el estudio TRD2005.[1]

Grupo de tratamiento	Número de pacientes	Puntuación MADRS basal media, (DE)	Cambio de la media por MC, basal al día 28, (EE)	Diferencia de la media MC respecto placebo (IC 95% diferencia de la media)
Esketamina 28mg	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 (-5,77; 3,70)
Esketamina 56mg	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 (-4,32; 5,47)
Esketamina 84mg	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 (-5,66; 3,83)
Placebo	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

Se realizó un estudio a largo plazo, denominado Sustain 1 (TRD3003) [10], multicéntrico, aleatorizado, con control activo, a doble ciego con grupos paralelos, en el que la variable resultado principal fue “el tiempo hasta recaída tras aleatorización”. Parte de los sujetos procedían de los estudios Transform 1 y 2 (pacientes transferidos) y parte re reclutaron directamente para este estudio (pacientes de entrada directa). Tuvo 5 fases, 1) una inicial abierta para cribado de 4 semanas, 2) fase de inducción abierta de 4 semanas (estas dos fases fueron exclusivas para pacientes de entrada directa), 3) fase de optimización de 12 semanas (abierta para sujetos de entrada directa o a doble ciego para los transferidos), 4) fase de mantenimiento a doble ciego con retirada aleatorizada de esketamina y duración variable hasta evento resultado o finalización del estudio y 5) fase de seguimiento postratamiento.

En la fase de optimización se incluyeron 705 sujetos, 150 y 118 procedieron respectivamente de las ramas activas de los estudios Transform 1 y Transform 2, y 437 fueron reclutados directamente. Estos últimos recibieron esketamina nasal de forma abierta por un periodo de inducción de 4 semanas (1º día 56mg, luego 56 u 84mg dos veces por semana) más antidepressivo oral. Al final de la fase de inducción abierta el 52% de los sujetos habían alcanzado la remisión (MADRS \leq 12) y el 66% mostraron respuesta (reducción de la puntuación MADRS \geq 50% respecto al valor basal). Los 455 sujetos con respuesta entraron en la fase de optimización con dosis cada dos semanas si la puntuación MADRS se mantenía \leq 12; o semanalmente durante las 4 semanas siguientes si esta tomaba un valor $>$ 12. Al final de esta fase de optimización, final de la semana 16 de tratamiento, 297 sujetos considerados estables fueron aleatorizados a continuar de forma doble ciego con esketamina nasal o a cambiarlo por placebo nasal, fase de mantenimiento. En remisión estable 176 sujetos (con puntuación total de la MADRS \leq 12 en al menos 3 de las 4 últimas semanas de la fase de optimización) y otros 121 tenían respuesta estable (reducción \geq 50 % de la puntuación total de la MADRS respecto al valor basal durante las 2 últimas semanas de la fase de optimización, pero sin alcanzar la remisión).

Se definió la recaída como una puntuación total de la MADRS \geq 22 durante 2 semanas consecutivas o la hospitalización por empeoramiento de la depresión o cualquier otro acontecimiento de importancia clínica indicativo de recaída. La fase de mantenimiento fue de duración variable y continuó hasta que el paciente sufriera una recaída de los síntomas depresivos o se retirara por cualquier otro motivo, o se concluyó el estudio porque se había producido el número necesario de episodios de recaída. Todos los pacientes recibieron durante todo el tiempo un antidepressivo oral. La distribución del tiempo hasta la recaída durante la fase de mantenimiento entre los sujetos que alcanzaron la remisión se consideró la variable primaria final de eficacia,

mientras el tiempo hasta la recaída entre los sujetos que tuvieron respuesta (sin remisión) se consideró variable final secundaria.

La figura 5 [10] muestra el tiempo hasta la recaída y el número de sujetos que se mantuvieron libres de recaída durante la fase de mantenimiento. Para los sujetos con remisión estable, la mediana del tiempo hasta la recaída en el grupo con placebo nasal (o más adecuadamente, a los que se les retiró esketamina) fue 273 días, mientras que en el grupo de continuación con esketamina no se pudo calcular la mediana de recaídas, ya que nunca alcanzó una tasa de recaída del 50% durante la fase de mantenimiento. Entre los pacientes con respuesta (sin remisión) que recibieron placebo (o más adecuadamente, a los que se les retiró la esketamina) la mediana de tiempo hasta la recaída fue de 88 días, frente a 635 días en el grupo que continuó con esketamina. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Figura 5. Tiempo hasta recaída y el número de sujetos que se mantuvieron libres de recaída durante la fase de mantenimiento.[10]

Group	Esketamine Nasal Spray and Oral Antidepressant	Oral Antidepressant and Placebo Nasal Spray
Patients Who Achieved Stable Remission		
No. assessed	90	86
No. (%) censored	66 (73.3)	47 (54.7)
No. (%) of relapses	24 (26.7)	39 (45.3)
25th Percentile (95% CI)	153.0 (105.0-225.0)	33.3 (22.0-48.0)
Median (95% CI)	NE	273.0 (97.0 to NE)
75th Percentile (95% CI)	NE	NE
HR (95% CI) ^b	0.49 (0.29-0.84)	
2-Sided P value ^c	.003	
Patients Who Achieved Stable Response		
No. assessed	62	59
No. (%) censored	46 (74.2)	25 (42.4)
No. (%) of relapses	16 (25.8)	34 (57.6)
25th Percentile (95% CI)	217.0 (56.0-635.0)	24.0 (17.0-46.0)
Median (95% CI)	635.0 (264.0-635.0)	88.0 (46.0-196.0)
75th Percentile (95% CI)	635.0 (NE)	NE
HR (95% CI) ^d	0.30 (0.16-0.55)	
2-Sided P value ^e	<.001	

Abreviaturas: HR: cociente de probabilidades; NE: no estimable; CI: intervalo de confianza.

Notas: La censura se realizó para los pacientes que permanecieron libres de recaídas al final del estudio, definido por lograr el número objetivo de eventos de recaída, o que se retiraron temprano sin recaídas en la fase de mantenimiento. La mayoría de los casos censurados lo fueron en función de que se alcanzó el número objetivo de eventos de recaída y se detuvo el estudio. Solo 13 pacientes (8 pacientes que

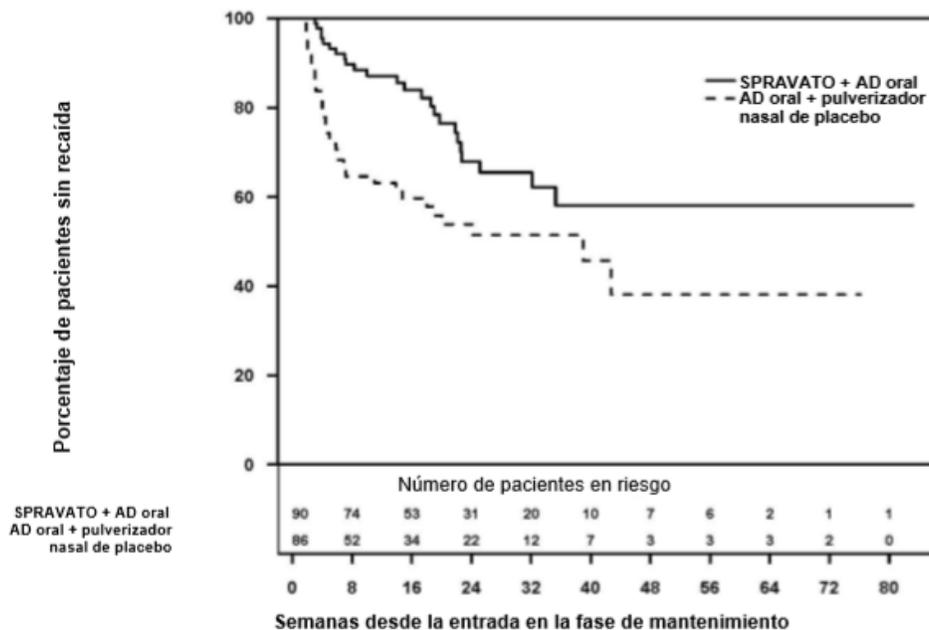
lograron una remisión estable y 5 pacientes que lograron una respuesta estable) en el grupo que continuaron con esketamina y 12 (9 pacientes que lograron una remisión estable y 3 pacientes que lograron una respuesta estable) en el grupo cambiado a placebo fueron censurados porque descontinuaron la fase de mantenimiento antes de tener una recaída y antes del final del estudio.

En la semana 12 de mantenimiento a doble ciego la tasa de recaídas en el grupo esketamina fue de 13%, mientras que en el grupo placebo fue del 37% (la diferencia fue estadísticamente significativa, $p < 0,001$, calculada por los comentaristas); a la semana 24 estos porcentajes fueron 32% y 46% respectivamente

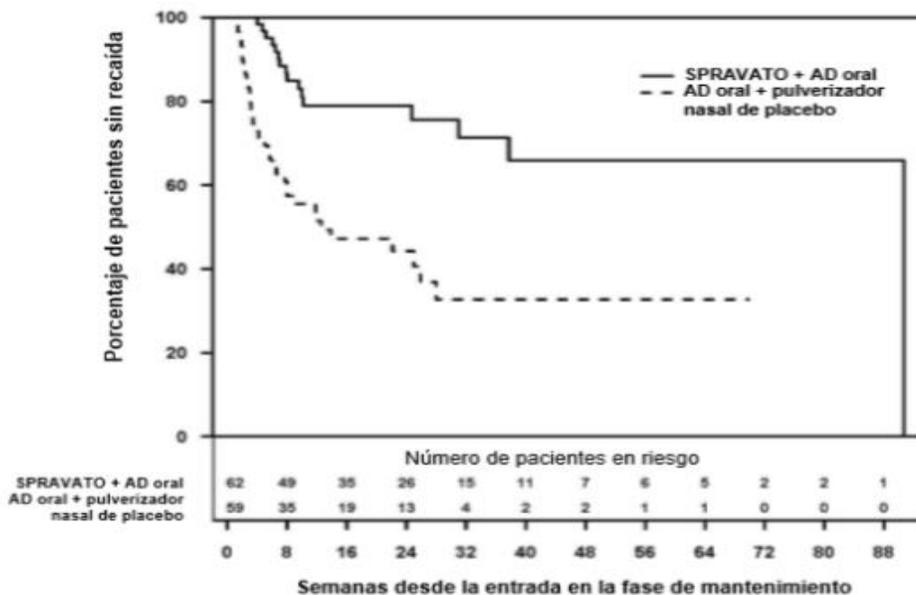
(diferencia que no alcanzó la significación estadística, $p > 0,05$, calculada por los comentaristas). En la semana 12 de mantenimiento a doble ciego la tasa de recaídas en el grupo esketamina fue de 21%, mientras que en el grupo placebo fue del 47%; y a la semana 24 estos porcentajes fueron 21% y 56% respectivamente (diferencias estadísticamente significativas, respectivamente $p < 0,0027$ y $p < 0,001$, calculada por los comentaristas). Puede observarse en los Figura 6 A y B que la gran diferencia entre ambos grupos se produce inmediatamente tras la aleatorización, lo que hace pensar más bien en un problema de retirada.

Figura 6. Tiempo hasta recaída de los pacientes estables en el estudio Sustain 1(TRD3003) [10]

A) Sujetos en remisión



B) sujetos con respuesta (sin remisión)



Los autores del estudio Sustain 1 concluyen que el mantenimiento con esketamina tras la respuesta antidepresiva previene eficazmente las recaídas. Nuestra conclusión es que tras la administración continua de esketamina, su retirada induce las recaídas depresivas. Considerar el fin del estudio cuando se han alcanzado un determinado número de recaídas favorece a la rama de continuación con un fármaco que cause dependencia, ya que la mayoría de estas se producirán en la rama en la que se retira el fármaco [11].

Tratamiento de la urgencia psiquiátrica debida a depresión mayor. También se ha estudiado en 2 ensayos clínicos: *Aspire I* (SUI3001) [12] y *Aspire II* (SUI 3002) [13], de fase III, en pacientes adultos (18-65 años), con trastorno depresivo mayor de moderado a grave (puntuación MADRS >28) y respuesta afirmativa a las preguntas B3 o B10 de la minientrevista neuropsiquiátrica internacional (“¿pensamiento [incluso momentáneamente] de dañarse o de herirse o de lesionarse a uno mismo: con al menos alguna intencionalidad o consciencia de que como resultado puede llegar a morir; o pensamiento de suicidio [es decir, de suicidarse]”, “¿intencionalidad de actuar bajo pensamientos de suicidarse en las últimas 24 horas?” respectivamente). Incluyeron 456 pacientes adultos, de los que 227 se expusieron a esketamina nasal. Los dos ensayos tuvieron diseño similar, fueron con asignación aleatorizada, realizados a doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos. En ambos estudios los sujetos recibieron esketamina nasal 84mg (que se podía bajar una única vez a 56mg si no se toleraba la dosis

anterior) o placebo nasal dos veces por semana; todos los sujetos recibieron tratamiento de referencia integral (incluyendo diversas modalidades de uso de antidepresivos) para la emergencia por trastorno depresivo y hospitalización, esta última justificada por el riesgo inmediato de suicidio.

Las características de los sujetos asignados al grupo con esketamina y los asignados al grupo placebo no se diferenciaron en ninguno de los dos estudios. La edad mediana de los participantes fue 40 años (intervalo 18-64), el 61 % eran mujeres; el 73 % caucásicos y el 6 % de raza negra. El 63 % de los pacientes había intentado suicidarse al menos una vez, el 92% había recibido terapia antidepresiva previa a la inclusión en el estudio. Como tratamiento de referencia durante el ensayo, el 40% recibió antidepresivo en monoterapia, 52% antidepresivo más potenciación y el 6% ambas modalidades. La variable principal de resultado de eficacia fue el cambio en la puntuación MADRS a las 24h de la primera dosis (el día 2) respecto a la puntuación basal. La eficacia relacionada con la ideación y la conducta suicida fue evaluada empleando la herramienta de evaluación de ideación y conducta suicidas (SIBAT), siendo la segunda variable principal el cambio en la escala revisada de impresión clínica global de la gravedad de la suicidabilidad (CGI-SS-r). Ambos estudios se analizaron conjuntamente en otra publicación [14], los datos indicados en las publicaciones difieren ligeramente de los indicados en la ficha técnica aprobada por la AEM, que son los que se muestran en la Cuadro 5.

Cuadro 5. Cambio respecto al valor basal en la puntuación total de la MADRS a las 24 horas después de la primera dosis (estudios SUI3001 y SUI3002) (ANCOVA BOCF) [1]

Estudio	Grupo de tratamiento	Nº de pacientes	Puntuación MADRS basal media (DS)	Cambio de la media MC desde basal a 24h de la 1º dosis (EE)	Diferencia de medias MC (IC 95%)
Aspire 1 (SUI3001)	Esketamina nasal 84mg +TR	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41;-0,92) (P=0,006)
	Placebo nasal + TR	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	
Aspire 2 (SUI3002)	Esketamina nasal 84mg +TR	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65;-1,12) (P=0,006)
	Placebo nasal + TR	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	
Ambos estudios	Esketamina nasal 84mg +TR	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69;-1,82) (p<0,006)
	Placebo nasal + TR	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	
	con intento de suicidio previo sin intento de suicidio previo	284 166			

ANCOVA-BOCF: análisis de la covarianza con imputación del valor basal al valor final en los casos que suspenden el tratamiento. TR: tratamiento de referencia. En SUI3001, 2 sujetos (1 sujeto en cada grupo) no tuvieron la puntuación total de la MADRS el día 2 (24 horas después de la primera dosis) y, en SUI3002, 6 sujetos (4 en el grupo de esketamina y 2 en el del placebo) no tuvieron la puntuación total de la MADRS el día 2 (24 horas después de la primera dosis). Para estos sujetos, se asume que el grado de depresión vuelve al valor basal (es decir, el grado de depresión es el mismo que al inicio del tratamiento) y las puntuaciones totales de la MADRS con respecto al valor basal se imputaron para el análisis. En SUI3001, 2 sujetos (1 sujeto en cada grupo) no tuvieron la puntuación total de la MADRS el día 2 (24 horas después de la primera dosis) y, en SUI3002, 6 sujetos (4 en el grupo de esketamina y 2 en el del placebo) no tuvieron la puntuación total de la MADRS el día 2 (24 horas después de la primera dosis). Para estos sujetos, se asume que el grado de depresión vuelve al valor basal (es decir, el grado de depresión es el mismo que al inicio del tratamiento) y las puntuaciones totales de la MADRS basales se imputaron para el análisis en los casos perdidos (ANCOVA BOCF).

En los dos estudios SUI [12, 13] esketamina nasal redujo la puntuación SIBAT más que el placebo, ambos además del tratamiento de referencia, y esta diferencia fue estadísticamente significativa y se observó tan tempranamente como 4h después

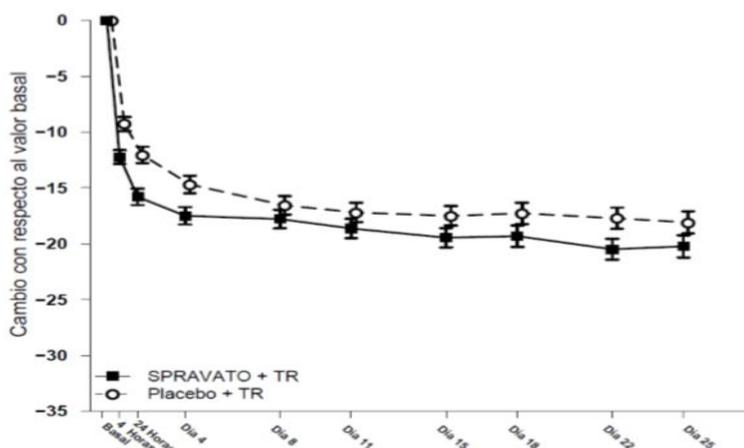
de la administración. De nuevo la diferencia parece clínicamente insignificante, no llegando a 4 puntos de 60 puntos que tiene la escala MADRS. Al analizar separadamente los resultados en función de que los sujetos declararan haber realizado al menos un

intento previo de suicidio, la adición de esketamina nasal al tratamiento de referencia se mostró, de forma estadísticamente significativa, superior al tratamiento de referencia más placebo, pero de nuevo esta superioridad parece cuestionable clínicamente, al no llegar a 5 puntos MADRS, una reducción de 8 puntos MADRS equivalen a una mejoría mínima clínicamente observable [7]. Para sujetos sin intentos de suicidio previos no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos. En el intervalo desde las 4h post-primera dosis y el día 25, fin del seguimiento, tanto los grupos con esketamina como con placebo

siguieron mejorando, sin que la diferencia entre ambos aumentara al progresar el estudio. Ver Figura 7.

Las tasas de remisión (puntuación MADRS<12) fueron mayores en los grupos con esketamina que en los grupos placebo, ver Cuadro 6, esta diferencia no siempre alcanzó la significación estadística, aun sin hacer corrección por análisis múltiple, que tampoco se hace en ninguno de los contrastes planteados anteriormente. Además, la crítica de Moncrieff a estos puntos de corte es válida aquí también [8].

Figura 7. Cambio respecto a la puntuación MADRS basal a lo largo del tiempo, conjuntamente de los ensayos SUI3001 y SUI3002. [14]



Cuadro 6. Remisión del trastorno depresivo mayor; fase de doble ciego, estudios SUI3001 SUI3002 [1]

	SUI3001		SUI3002		Ambos	
	placebo n=112	esketamina n=112	placebo n=113	esketamina n=114	placebo n=225	esketamina n=226
Día 1, 4h después dosis	9 (8,0 %)	12 (10,7%) (NS)	4 (3,5%)	12 (10,5%) p<0,046	13 (5,8%)	24 (10,6%) (NS)
Día 2, 24h tras 1º dosis	10 (8,9 %)	21 (18,8%) p<0,046	12 (10,6%)	25 (21,9%) p<0,046	22 (9,8%)	46 (20,4%) (p<0,001)
Día 25, antes dosis	38 (33,9 %)	46 (41,1 %) (NS)	31 (27,4 %)	49 (43,0 %) (p<0,046)	69 (30,7 %)	95 (42,0 %) (p<0,046)
Día 25, 4h tras dosis	42 (37,5 %)	60 (53,6 %) (p<0,046)	42 (37,2 %)	54 (47,4 %) (NS)	84 (37,3 %)	114 (50,4 %) (p<0,01)

La herramienta para medir el riesgo de suicidio (Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool) fue diseñada expresamente para los estudios ASPIRE [12, 13] por su sensibilidad al cambio, su principal componente es la escala de impresión clínica global de gravedad del riesgo de suicidio – revisada (CGI-SS-r), que toma valores entre 0 “normal y ausencia de riesgo de suicidio” y 6 “entre los pacientes más extremadamente suicidas”.

El riesgo de suicidio, tanto en los sujetos tratados con esketamina como en los tratados con placebo (ambos más el tratamiento de referencia), mejoró a las 24h de la primera dosis, medido con la escala CGI-SS-r, sin que hubiera diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. La diferencia de medias entre los grupos fue -0,20 puntos (IC 95%: -0,43 a 0,04). Incluso la medición de la CGI-SS-r a las 4h postdosis rindió diferencias de cambio de dudoso significado clínico, -0,41 (IC 95%:-0,63 a -0,18) sobre una escala de 6 puntos. No se informa de valoraciones posteriores del riesgo de suicidio, por lo que el

efecto de la esketamina sobre este, se desconoce más allá de las 24h [14].

Tanto la información sobre resultados de los estudios Transform y Aspire que se incluyó en la ficha técnica [1], como el artículo publicado que informa del estudio Transform I [4] emplean el método de “observación basal arrastrada hacia adelante” (BOCF) para el manejo de datos perdidos; consiste en que la valoración basal de un sujeto es también asignada como valoración final, si este abandona por cualquier razón del estudio, se basa en la asunción de que los sujetos que no finalizan un ensayo no se benefician del fármaco en estudio, y retornan al valor basal. Los informes publicados en revistas del estudio Aspire 2 [12], emplean el método de “última observación arrastrada” (LOCF), consiste en imputar el valor de la última observación disponible como valoración final; trata de reflejar el hecho de que los abandonos pueden producirse en diferentes momentos del estudio y los sujetos pueden haber experimentado algún grado de mejoría en el momento de salir del estudio, pero que no hay

cambio entre la última medida y la salida, ni mejoran ni empeoran más.

En las publicaciones de los estudios Transform 2 [5] y 3 [6], Aspire 1 [11] y TRD2005 [9] se empleó el método denominado “modelo mixto de medidas repetidas” (MMRM), que utiliza una estimación basada en la probabilidad, efectos específicos del sujeto y correlaciones entre medidas repetidas, basándose en que las razones de abandono del estudio pueden estar o no relacionadas con el medicamento a investigación y que la distribución de las observaciones basales raramente es igual a la distribución de las respuestas de los pacientes en el estudio. Estos tres métodos están sujetos a un considerable riesgo de sesgo, por tanto se recomienda que al emplear uno de estos métodos se justifiquen las suposiciones sobre las que se basa su elección y además se emplee un método alternativo como análisis de sensibilidad para probar la robustez de los resultados [15]. En los distintos estudios presentados anteriormente, con diseños similares, se emplean diferentes métodos de análisis de los datos perdidos, en todos los casos se confirma la ausencia de relevancia clínica de los resultados.

La evaluación de seguridad a lo largo de los tres estudios TRANSFOM [4-6] consistió en el registro de los sucesos adversos emergentes durante el tratamiento y otras medidas de seguridad como hematología, química sérica, análisis de orina, examen físico, electrocardiograma, suicidabilidad (escala de puntuación de la gravedad de suicidio de Columbia, C-SSRS), de cualquier solicitud de aumento de dosis o frecuencia de estas. Los signos vitales, escala puntuada por el clínico del estado

disociativo (CADSS) y los 4 ítems sobre síntomas positivos de la escala breve de evaluación psiquiátrica (BPRS). Se evaluaron basalmente y luego antes de cada dosis y tras 40 minutos, 1 hora (solo signos vitales), y 1,5 horas después de cada dosis. La escala modificada de evaluación por el observador de la alerta/sedación (MOAA/S) (0, no responde a estímulos dolorosos a 5, responde a su nombre pronunciado en tono normal) cada 15 minutos, desde antes de cada dosis hasta 1,5 horas después.

Antes de abandonar la clínica de administración, los sujetos fueron evaluados con la evaluación clínica global de la preparación al alta 1 hora y 1,5 horas después de cada dosis (el momento más temprano para dar el alta) y cada 15 minutos posteriormente hasta que el sujeto estuviera en condiciones de ser dado de alta. La tolerabilidad nasal se evaluó con cuestionarios de síntomas y examen nasal directo a los sujetos de los estudios. Al finalizar el tratamiento se evaluó el potencial de abuso con la lista guía de retirada cumplimentada por el clínico (PWC-20) para evaluar los síntomas de retirada y una batería cognitiva (CogState®) para medir el potencial impacto de la esketamina en esta área. En el estudio SUSTAIN 1 la evaluación de seguridad siguió el mismo esquema [10], protocolo seguido también por un estudio abierto no controlado, SUSTAIN 2 [16]. La evaluación de seguridad en el estudio con población japonesa (TRD2005) fue similar, salvo que no aplico la batería de pruebas cognitivas [9]. En los estudios ASPIRE [12, 13] se registraron los eventos adversos a lo largo del estudio, y además se evaluaron los signos vitales, la CADSS y la MOAA/S en todas las visitas para administrar dosis.

Cuadro 7. Datos de seguridad proporcionados por los ensayos clínicos con esketamina, obtenidos de la web ClinicalTrials.gov., indicando número de muertes, eventos adversos graves y total de eventos adversos (graves y no graves) [20-24]

Estudio	Rama de tratamiento.	Nº de muertes. Afectados / en riesgo, (%).	Nº de Eventos adversos graves (incluyendo muertes). Afectados / en riesgo, (%)	Nº total de eventos adversos (graves y no graves). Afectados / en riesgo, (%)
Transform 1	Esketamina 56mg	0/115, (0,00%)	2/115, (1,74%)	95/115, (82,61%)
	Esketamina 84mg	0/116, (0,00%)	0/116, (0,00%)	92/116, (79,31%)
	Placebo	0/113, (0,00%)	0/113, (0,00%)	64/113, (56,64%)
Transform 2	Esketamina 56-84mg	1/115, (0,87%)	1/115, (0,87%)	91/115, (79,13%)
	Placebo	0/109, (0,00%)	1/109, (0,92%)	54/109, (50,09%)
Transform 3	Esketamina 28-84mg	0/72, (0,00%)	3/72, (4,17%)	47/72, (65,28%)
	Placebo	0/65, (0,00%)	2/65, (3,08%)	24/65, (36,92%)
TDR2005	Esketamina 28mg	0/41, (0,00%)	1/41, (2,44%)	31/41, (75,61%)
	Esketamina 56mg	0/41, (0,00%)	0/41, (0,00%)	39/41, (95,12%)
	Esketamina 84mg	0/40, (0,00%)	1/41, (2,50%)	40/40, (100%)
	Placebo	0/80, (0,00%)	1/80, (1,25%)	35/80, (43,75%)
Sustain 1	Estetamina 56-84mg	0/437, (0,00%)	13/437, (2,97%)	319/437, (73,00%)
	Placebo (retirada esketamina)	0/455, (0,00%)	11/455, (2,42%)	290/455, (63,74%)
Sustain 2	Esketamina Inducción	0/779, (0,00%)	17/779 (2,18%)	604/779, (77,53%)
	28-84mg mantenimiento	2/603 (0,33%)	38/603, (6,30%)	492/603, (81,59%)
Aspire 1	Esketamina 84mg	0/113, (0,00%)	4/113, (3,54%)	95/113, (84,07%)
	Placebo	0/112, (0,00%)	6/112, (5,36%)	72/112, (64,29%)
Aspire 2	Esketamina 84mg	0/114, (0,00%)	5/114, (4,39%)	103/114, (90,38%)
	Placebo	0/113, (0,00%)	6/113, (5,31%)	80/113, (70,80%)

Los informes de estos estudios solo recogen efectos adversos que se presentan en $\geq 5\%$ de los sujetos participantes, lo cual deja fuera una importante fracción de efectos adversos que deben ser

considerados como frecuentes al producirse con una frecuencia $\geq 1\%$ y desde luego a todos los considerados como poco frecuentes ($< 1\%$). La notificación de efectos adversos en las

publicaciones fue muy irregular y presenta algunas disparidades respecto a lo anotado en las bases de datos gubernamentales de registro de ensayos clínicos correspondientes. Al no ser informados claramente en las publicaciones de los ensayos clínicos, los datos sobre muertes, número de sujetos con efectos adversos graves y número de sujetos con al menos un efecto adverso los hemos tomados de la web “ClinicalTrials.gov” [17-24], ver Cuadro 7

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia tras la administración de esketamina nasal fueron: mareos (31%), disociación (27%), náuseas (27%), cefaleas (23%), somnolencia (18%), disgeusia (18%), vértigo (16%), hipoestesia (11%), vómitos (11%) y aumento de la presión arterial (10%). El Cuadro 8 indica el tipo de reacciones adversas por esketamina y su frecuencia, recogidas en la ficha técnica de la AEM [1].

Cuadro 8. Listado de reacciones adversas por esketamina y su frecuencia. [1]

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de Reacción adversa a esketamina nasal		
	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1000 a <1/100)
Trastornos psiquiátricos	Disociación	Ansiedad, estado de ánimo eufórico, estado confusional, desrealización, irritabilidad, alucinaciones visuales y otras, agitación, ilusión, crisis de angustia, alteración de la percepción del tiempo	Enlentecimiento psicomotor, estrés emocional, disforia
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefaleas, somnolencia, disgeusia, hipoestasia	Parestesia, sedación, temblor, deterioro mental, letargo, disartria, alteración de la atención	Nistagmo, hiperactividad psicomotora
Trastornos oculares		Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Acúfenos, hipoacusia	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Irritación de garganta, dolor orofaríngeo, molestias, sequedad, costras y prurito nasales	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Hipoestasia oral, sequedad de boca	Hipersecreción salivar
Trastornos de la piel y tejido subcutáneos		Hiperhidrosis	Sudor frío
Trastornos renales y urinarios		Poliaquiuria, disuria, urgencia miccional	
Trastornos generales y en el lugar de administración		Sensación anormal, de embriaguez, de cambio de la temperatura corporal, astenia, llanto.	Alteración de la marcha.
Exploraciones complementarias	Aumento de la presión arterial		

La disociación, se ha descrito en el 27% de los sujetos, se resuelve normalmente a los 90 min de la administración, fue grave en el 3-4% de ellos, su gravedad tendía a disminuir con la repetición de la administración. Otros términos relacionados fueron: desrealización (2,2%), despersonalización (2,2%), ilusiones (1,3%) y distorsión del tiempo (1,2%).

Sedación/somnolencia se presentaron respectivamente en el 9,3% y 18,2%, se resuelven normalmente a los 90 min tras administración, y su frecuencia fue relativamente estable en las administraciones repetidas.

Existe riesgo de deterioro neuropsiquiátrico y motor y de depresión respiratoria, tras la administración de esketamina se requiere la supervisión por un profesional sanitario y no se debe abandonar el centro de salud hasta que el paciente esté clínicamente estable.

Esketamina no ha mostrado prevenir el suicidio ni reducir las conductas o ideas suicidas; por lo que el riesgo persiste hasta que se logra una remisión significativa de los síntomas depresivos, el riesgo es mayor en las primeras fases de la recuperación. Esketamina debe emplearse con precaución en caso de antecedentes de psicosis o manía (riesgo de exacerbación). Los sujetos mayores de 65 años son más susceptibles a caídas y lesiones relacionadas con la sedación. El uso concomitante de esketamina con depresores del SNC (benzodiazepinas, opioides, alcohol y otros) aumentan los riesgos de sedación y depresión cardiorrespiratoria [1].

Cambios en la presión arterial, a los 40 min de la administración se producen aumentos de la presión sistólica de 7 a 9 mmHg, y en la diastólica de 2 a 5mmHg, y a los 90 min estos aumentos son solo de 2 a 5mmHg en la sistólica y de 1 a 3mmHg en la diastólica. Se produjo un aumento en la presión sistólica de >40mmHg en el 8% (<65 años) y en el 17% (≥65 años) y aumentos >25mmHg de la diastólica en el 13% (<65 años) y el

14% (≥ 65 años). La incidencia de urgencia hipertensiva por presión sistólica ≥ 180 mmHg fue del 3% y por diastólica ≥ 110 mmHg del 4%.

El aumento de la presión arterial es máximo alrededor de los 40min tras la administración y suele durar 1 a 2 h; si se mantiene elevada durante un tiempo más prolongado hay que solicitar asistencia médica para su control, si hubiera crisis hipertensiva (PA sistólica ≥ 180 mmHg, o PA diastólica ≥ 120 mmHg) deberá considerarse una urgencia médica. Es adecuado reducir la presión arterial antes de iniciar el tratamiento con esketamina.

Pacientes con enfermedades cardiovasculares significativas o inestables, requieren de administración en centros con medios y personal especializado en RCP. Entre las enfermedades que se deben tener en cuenta figuran, a título de ejemplo:

- Insuficiencia pulmonar significativa, incluida la EPOC;
- Apnea del sueño con obesidad mórbida (IMC ≥ 35);
- Pacientes con bradi- o taquiarritmias no controladas que causan inestabilidad hemodinámica;
- Pacientes con antecedentes de IM (deben estar clínicamente estables y sin síntomas cardíacos antes de la administración); y
- Pacientes con cardiopatía valvular o insuficiencia cardíaca hemodinámicamente significativas (clase III-IV de la NYHA: con marcada limitación para la actividad física o incapacidad para actividad física sin disconfort).

Se debe extremar la precaución al utilizar esketamina en casos de lesión cerebral, así como con condiciones asociadas a hipertensión intracraneal, incluyendo la terapia intratecal (riesgo de daño cerebral), y casos de hipertiroidismo no tratado (riesgo de hipertensión). La asociación con psicoestimulantes (anfetaminas y relacionados) y medicamentos hipertensores (antidepresivos IMO, ergometrina, vasopresina, hormonas tiroideas) aumentan el riesgo de aumento de la presión arterial y/o intracraneal [1].

Deterioro cognitivo y de la memoria. En los ensayos clínicos el rendimiento cognitivo, medido con la batería CogState[®], se mantuvo estable. Aunque solo los estudios Transform 3 [6] y Sustain 2 [16] informan al respecto, indicando respectivamente que no hay diferencias en las medidas cognitivas entre el grupo con esketamina y el grupo placebo, ni al progresar el tratamiento. Los resultados sobre las variables cognitivas en los estudios Transform 1 y 2 [4.5] y Sustain 1 [10] no se indican en los informes respectivos, en los que solo se informa de que serán objeto de una publicación separada, que al parecer en el momento de redactar este artículo no ha visto la luz.

Un ensayo clínico [25] controlado con placebo, cruzado, de fase 1, mostró que una dosis aislada de esketamina nasal empeora el rendimiento cognitivo, medido con la batería CogState[®], a los 40 minutos postdosis, pero este efecto se había desvanecido al medirlo a las 2, 4 o 6 horas postdosis, pero la situación puede ser completamente distinta con el uso reiterado a largo plazo. Con el

uso continuado y frecuente de ketamina se han detectado deterioros en estas áreas [26].

La escala CogState o CBB (CogState Brief Battery) [27] fue creada por la compañía CogState Ltd (ASX: CGS) proveedor líder de soluciones de ciencia y tecnología dedicado a optimizar la medición de la cognición en ensayos clínicos, la investigación académica y la atención médica. Entre sus principales clientes figuran las principales compañías biofarmacéuticas del mundo, organizaciones deportivas de élite y militares, instituciones académicas de renombre y alianzas público-privadas. La escala se diseñó con el objetivo de crear tareas trans-culturales válidas que requiriesen mínimas instrucciones y respuestas verbales. Incorpora diferentes tareas que evalúan tiempo de reacción (simple y de elección), memoria de trabajo y verbal, aprendizaje visual y verbal, función ejecutiva y aprendizaje visual asociado y según sus autores, puede detectar cambios sutiles con el uso y abuso de las drogas. Sin embargo, no se tomaron en cuenta que las funciones de atención y memoria de trabajo son dos funciones independientes, pero íntimamente relacionadas, y siempre se deben evaluar por separado, aplicando otras pruebas que confirmen los datos encontrados.

Es necesario realizar en un mismo contexto otras pruebas neuropsicológicas, que permitan descartar otros déficits cognitivos causados por el fármaco. Por ello, una evaluación neurocognitiva eficaz no solo debe evaluar el proceso de aprendizaje sino también la memoria a largo plazo, como mínimo dos a tres semanas después de terminado el ensayo clínico, cuando la información tanto visual, auditiva y verbal ya está consolidada en la neocorteza.

Síntomas del tracto urinario. Se ha comunicado cistitis intersticial con el uso nasal de ketamina [28]. El padecimiento de depresión y el uso prolongado de ketamina también se han asociado con un aumento del riesgo de trastornos urinarios [29]. En los ensayos clínicos con esketamina nasal se ha observado poliaquiuria, disuria, urgencia de micción, nicturia y cistitis [1].

Abuso de drogas, dependencia y abstinencia. Con el uso prolongado de ketamina se ha descrito dependencia y tolerancia, al interrumpir el suministro se ha descrito búsqueda compulsiva de la sustancia, ansiedad, temblores, sudoración y palpitaciones. La ketamina ha sido objeto de usos desviados y abusivos. El uso bajo la supervisión de un profesional sanitario realmente no evitaría el uso desviado de esketamina. Ketamina es un medicamento de manejo por el médico anestesista o un médico intensivista en hospitales o por el veterinario, lo que no ha evitado que se convierta en sustancia de abuso.

Además, el paciente dependiente de esketamina podría acudir a la búsqueda de ketamina. En policonsumidores (n=41) dosis nasales de esketamina (84 y 112mg) o de ketamina intravenosa (0,5mg/kg en 40 min) como control activo, rindieron puntuaciones subjetivas de apetencia de la sustancia, indicadoras del riesgo de abuso, significativamente mayores que placebo [1]. Tras el tratamiento con esketamina nasal, el fabricante indica que no se requiere reducción gradual de la dosis, dice que el riesgo de síndrome de abstinencia es bajo, según los datos de los ensayos clínicos [1]. Pero el ensayo Sustain 1 [10, 21] fue de retirada y puede dar algo de información de los riesgos que esta acción conlleva, aun así, la duración previa a la retirada de uso de

esketamina en este estudio es relativamente pequeña, por lo que se debe ser precavido, especialmente si se considera que si se ha descrito síndrome de abstinencia a ketamina [30, 31]. La situación extraordinariamente controlada que implica la realización de un ensayo clínico, dista astralmente de la situación que se produce una vez comercializado el producto.

Un estudio reciente [32] publicado dos años después de la aprobación de esketamina nasal, identificó señales de alerta de seguridad relacionadas con este medicamento, e indicó que se debe prestar más atención a un conjunto de acontecimientos adversos: trastornos sensoriales, amnesia, trastorno cognitivo, síndrome serotoninérgico, akatisia, hipocinesia y parálisis. Estos efectos no se detectaron previamente en los ensayos clínicos precomercialización, y solo se han informado en las bases de datos de farmacovigilancia. Las publicaciones de los ensayos clínicos están firmadas por autores con extensos conflictos de interés [4-6, 9-10, 12-14, 16, 25].

Datos farmacocinéticos de esketamina [1]. La biodisponibilidad de una dosis de 84mg de esketamina administrada en pulverización nasal es aproximadamente 48%. La absorción es rápida, pudiendo detectarse en sangre a los 7 minutos y alcanzando la concentración máxima entre los 20 y 40 minutos. En el rango de dosis de 28 a 84mg, los aumentos de $C_{p_{max}}$ y AUC_{∞} fueron menos que proporcionales a los aumentos de dosis de 28mg a 56mg u 84mg, pero casi proporcionales de 56mg a 84mg. El 44% de la concentración plasmática se encuentra fijada a proteínas, cantidad que es independiente de la función hepática. El volumen de distribución en condiciones de equilibrio (cuando se administra por vía IV) es de 709 litros.

La esketamina no es sustrato de la glucoproteína P (Pgp) de multiresistencia a fármacos, ni de la proteína de resistencia al

cáncer de mama (BCRP), ni del transportador de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3). Tampoco inhibe a este transportador, ni al transportador de cationes orgánicos (OCTP1, OCTP2 y OCTP3), ni al transportador de expulsión de múltiples fármacos y tóxicos (MATE1 y MATE2). Se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por N-desmetilación formándose noresketamina, con la participación los CYP2B6 y CYP3A4 y en menor proporción los CYP2C19 y CYP2C9.

La noresketamina se metaboliza posteriormente con participación del sistema CYP, produciéndose otros metabolitos que posteriormente sufren glucuroconjugación. El aclaramiento plasmático (tras administración iv) es de unos 89 litros/hora. La eliminación es mayoritariamente por la orina (80%), fundamentalmente en forma ya metabolizada, <1% como esketamina inalterada; solo un 2% se elimina por las heces (incluso tras la administración oral). La semivida terminal de eliminación tras administración nasal oscila entre 7h y 12h, lo que implica la posibilidad de persistencia de efectos adversos residuales durante varias horas tras la administración, como disminución de reflejos y dificultad de manejo de maquinaria peligrosa. El perfil farmacocinético tras la administración de dosis múltiples dos veces por semana es similar al de la administración de dosis única, ya que con este esquema no se produce acumulación, lo que si ocurriría si se administraran dosis más frecuentemente.

Interacciones farmacocinéticas [1]. No parece que los inductores ni los inhibidores de los enzimas hepáticos interfieran de forma clínicamente significativa con la farmacocinética de la esketamina, ni que esta interfiera sobre la de otros medicamentos. Ver Cuadro 9.

Cuadro 9. Interacciones farmacocinéticas de esketamina [1]

Fármaco interactuante y pauta	Fármaco diana	Mecanismo	Resultado	Significado clínico
Ticlopidina: 250mg c/12h x 9 días antes y el día de administración de esketamina	esketamina nasal	Inhibición CYP2B6	$C_{p_{max}}$ = AUC_{∞} 29%↑ $T_{elim1/2}$ =	NS
Claritromicina: 500mg c/12h x 4 días antes y el día de la administración de esketamina	Esketamina nasal	Inhibición CYP3A4	$C_{p_{max}}$ 11%↑ AUC_{∞} 4%↑ $T_{elim1/2}$ =	NS
Rifampicina: 600mg x 5 días antes de la administración de esketamina	Esketamina nasal	Inducción CYP3A4 y CYP2B6	$C_{p_{max}}$ 17%↓ AUC_{∞} 28%↓	NS
Oximetazolina nasal 2 pulverizaciones de solución al 0,05%, 1h antes la administración de esketamina	Esketamina nasal	Alteración de la absorción	Cambios leves	NS
Mometasona fumarato nasal 200 µg / día durante 2 semanas, ultima dosis 1h antes de administrar esketamina	Esketamina nasal	Alteración de la absorción	Cambios leves	NS
Esketamina 84mg nasal, 2 veces x semana x 2 semanas	Midazolam, 6mg oral, dosis única,	Competición por CYP3A4	AUC_{∞} 16%↓	NS
Esketamina 84mg nasal, 2 veces x semana x 2 semanas	Bupropion 150mg oral, dosis única.	Competición por CYP2B6	AUC_{∞} =	NS

Efecto de determinadas condiciones sobre la farmacocinética [1]: La edad aumenta $C_{p_{max}}$ y AUC_{∞} , ver Cuadro 10. Tras la

administración nasal de dosis de 28mg de esketamina, la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática aumentan $C_{p_{max}}$ y

AUC_{∞} . No se ha estudiado el efecto de la diálisis, ni de la insuficiencia hepática grave, ver Cuadro 11. Los sujetos asiáticos presentan un $T_{elim1/2}$ superior que los caucásicos (7,1-8,8h versus 6,8h), al igual que AUC_{∞} , pero el efecto sobre la C_{pmax} dependió del subgrupo estudiado, ver Cuadro 12. Ni el sexo, ni el peso (rango estudiado de >39Kg a 170kg), ni la rinitis alérgica parecen ejercer influencia sobre la farmacocinética. No se precisa ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal, incluso grave, pero

se carece de estudios en casos de diálisis. En sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B Child-Plugh) se debe emplear con precaución la dosis de esketamina de 84mg. No se recomienda emplearla si es grave (clase C Child-Plugh). El uso continuado de ketamina se ha asociado a hepatotoxicidad y a síntomas del tracto urinario (infección del tracto urinario conocida como cistitis ulcerosa).

Cuadro 10. Efecto de la edad sobre la farmacocinética de esketamina. [1]

Dosis de esketamina	Grupo de estudio	Efectos farmacocinéticos	Grupo de referencia	Significado clínica
28mg, nasal	>65 años (65-81 años)	C_{pmax} 21% ↑ AUC_{∞} 18% ↑	<65 años (20-50 años)	Recomendación de reducir la dosis inicial, y
84mg, nasal	>65 años (75-85 años)	C_{pmax} 65% ↑ AUC_{∞} 38% ↑	<65 años (24-54 años)	posiblemente las de mantenimiento

Cuadro 11. Efecto de la afectación renal o hepática sobre la farmacocinética de esketamina. [1]

Condición a de estudio	Condición de referencia	Efecto sobre la farmacocinética	Significado clínico
Insuficiencia renal leve a grave	Función renal normal	C_{pmax} 20% a 26% ↑ AUC_{∞} 13% a 36% ↑	NS
Diálisis	No se ha estudiado		No emplear
Insuficiencia hepática de leve a moderada	Función hepática normal	C_{pmax} 8% ↑ AUC_{∞} 103% ↑	NS
Insuficiencia hepática grave	No se ha estudiado		No emplear

Cuadro 12. Diferencias farmacocinéticas de determinadas poblaciones asiáticas respecto de la población caucásica. [1]

Población de referencia	Población estudiada	C_{pmax}	AUC_{∞}
Caucásicos	Chinos	14% ↑	33% ↑
	Coreanos	10% ↓	17% ↑
	Japoneses	20% ↑	20% ↑

Llama la atención que, a pesar del aumento de disponibilidad en los sujetos japoneses (aumento de C_{pmax} y AUC_{∞}) respecto a los caucásicos, el ensayo clínico en japoneses (TRD2005) [9] no mostró diferencias de eficacia respecto a placebo en ninguna de las tres ramas de dosis de esketamina. Esto parece coherente con el resultado también negativo de la rama de dosis más alta de esketamina (84mg) del estudio Sustain1 (TRD3003) [10].

No se recomienda el empleo de esketamina en mujeres embarazada, nodrizas, ni en aquellas en edad fértil que no estén recibiendo un método anticonceptivo. La experimentación animal ha mostrado que ketamina produce neurotoxicidad en los fetos en desarrollo y que pasa a la leche materna. Ketamina no ha mostrado afectar negativamente la capacidad reproductora en animales. Cuando se administran a animales dosis que causan anestesia ligera durante periodos de crecimiento cerebral rápido o de sinaptogénesis, originan pérdida celular en el cerebro en desarrollo que puede asociarse a dificultades cognitivas prolongadas. Cuando se administraron a conejos dosis que causaban toxicidad a las madres, se observaron malformaciones esqueléticas y reducciones de peso en los embriones. Se han observado efectos genotóxicos en una prueba de micronúcleos in vitro en presencia de actividad metabólica [1].

Población pediátrica. No se recomienda en menores de 18 años. Aunque se han realizado estudios en grupos de menores con trastorno depresivo mayor, no se han presentado los resultados de los mismos (a la fecha de la redacción de estas notas el plazo concedido para su publicación había expirado, por lo que fue preciso solicitar una prórroga para su comunicación a la Agencia Europea del Medicamento, que se ha concedido). [1]

Proceso de prescripción y administración [1]. El medicamento debe ser prescrito por un psiquiatra, y su administración la realizará el propio paciente que debe ser supervisada directamente por un “profesional sanitario”, que también le observará durante “un periodo post-administración y en un entorno clínico adecuados”. Esketamina nasal no se debe emplear en caso de hipersensibilidad a esta sustancia o a alguno de los excipientes que se añaden al preparado farmacéutico (ácido cítrico, edetato sódico, hidróxido sódico y agua) y ni en aquellas situaciones en las que un aumento de la presión arterial o la presión intracraneal suponga un riesgo grave (valvulopatías aneurismáticas, antecedentes de hemorragia intracerebral, y episodio cardiovascular en las 6 semanas previas).

Antes del tratamiento [1] se debe medir la presión arterial del sujeto, y “si está elevada”, reconsiderar el beneficio riesgo. No se debe administrar si un aumento de esta o de la presión intracraneal supone un riesgo grave para el paciente. Si el sujeto padece enfermedad cardiovascular o respiratoria previa clínicamente significativa o inestable, se debe administrar en un entorno que disponga de equipo y profesionales adecuados para la reanimación cardiopulmonar. Se aconseja que, para evitar náuseas y vómitos, no se ingieran alimentos sólidos ni líquidos

desde, respectivamente, 2h y 30min antes de la administración de esketamina. Tampoco se deben administrara otros medicamentos por vía nasal como descongestionantes y corticoides en la hora previa.

El esquema posológico [1] es diferente según la indicación y la edad del sujeto.

Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (TDMR), se distinguen 2 fases, de inducción (semanas 1 a 4) y de mantenimiento (desde la semana 5°). En adultos menores de 65 años. La dosis inicial será de 56mg, y las siguientes (hasta semana 4° inclusive) de 56 a 84mg, dos veces por semana, en función de la eficacia y tolerabilidad de la dosis previa. Al finalizar la semana 4 se debe evaluar los efectos beneficiosos a fin de considerar si se debe continuar el tratamiento. En las semanas 5° a 8° se administrará una vez por semana, a la misma dosis empleada al final de la fase de inducción. A partir de la semana 9° y las siguientes, las dosis se administrarán cada 1 o 2 semanas, debiéndose emplear con la menor frecuencia posible para mantener la remisión/respuesta. La necesidad de continuar el tratamiento “*se reexaminará periódicamente*”. Una vez mejorados los síntomas se recomienda continuar el tratamiento durante al menos 6 meses. En mayores de 65 años, el plan posológico es idéntico, con la excepción de que la dosis inicial será de 28mg, y las subsiguientes podrán ser entre 28 y 84mg. No se ha estudiado en menores de 18 años.

Tratamiento agudo a corto plazo de la emergencia psiquiátrica debida a trastorno depresivo mayor, en adultos menores de 65 años, durante 4 semanas se administrará una dosis de 84mg dos veces por semana, reduciendo a 56mg según tolerabilidad. Después de este periodo la medicación antidepresiva oral debe continuar a criterio clínico. En estos pacientes el tratamiento con esketamina debe formar parte de un tratamiento integral. No se ha estudiado para esta indicación en mayores de 65 años, ni en menores de 18 años. Si bien el suicidio es un importantísimo problema de salud pública, la propia ficha técnica de la sustancia reconoce que la esketamina nunca ha probado reducir la incidencia de suicidios.

El dispositivo [1] para administración nasal dispensa dos pulverizaciones con dosis de esketamina de 14mg, una por cada fosa nasal (total 28mg por dispositivo). No se debe preparar (cebar) el dispositivo hasta justo antes de su uso, para evitar pérdida de principio activo. Para la dosis de 56mg se precisan dos dispositivos, y tres dispositivos para la de 84mg. Ha de descansarse un tiempo de 5 minutos entre el uso de 2 dispositivos. Ver Figuras 8 y 9

Si se omiten sesiones durante las primeras 4 semanas, los pacientes deben continuar con su posología actual. Si se omiten sesiones de mantenimiento y se produce empeoramiento de los síntomas se considerará a juicio clínico volver a la pauta posológica anterior. No debe emplearse un dispositivo de sustitución en caso de estornudo inmediatamente después de la administración, ni tras la administración de dos pulverizaciones consecutivas en la misma fosa nasal [1].

Figura 8 [1]

Pulverizador nasal

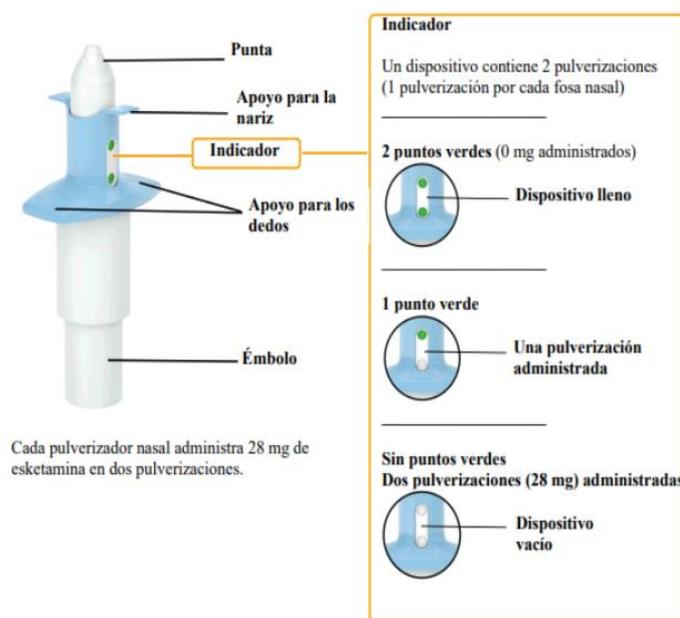


Figura 9. [1]

Los pacientes pueden experimentar náuseas y vómitos después de la administración de Spravato®. Por consiguiente, deberá aconsejar al paciente:

- No ingerir ningún alimento durante 2 horas antes de la administración
- No beber líquidos durante los 30 minutos antes de la administración
- No utilizar corticoesteroides ni descongestivos administrados por vía nasal, 1 hora antes de la administración

2 horas, 1 hora, 30 minutos

Un dispositivo de Spravato® contiene 28 mg de esketamina
 Cada dispositivo contiene la cantidad correspondiente a la administración de dos pulverizaciones del medicamento (una pulverización en cada fosa nasal)

28 mg: Un dispositivo
 56 mg: Dos dispositivos
 84 mg: Tres dispositivos
 5 min. de descanso: Entre cada dispositivo*

Dosis de Spravato®¹

Fase de Inducción: Dos veces por semana (semanas 1-4)

Fase de Mantenimiento: Una vez a la semana (semanas 5-8), Una vez a la semana o cada dos semanas (según prescripción) (semanas 9+)

Semanas: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9+

Cada dispositivo de administración nasal (Spravato) contiene 28 mg de esketamina

Tras la administración [1] se debe volver a medir la presión arterial a los 40 minutos y posteriormente “*si está clínicamente*

justificado". Debido a la posibilidad de sedación, disociación y elevación de la presión arterial, el paciente debe ser vigilado por un profesional sanitario hasta que esté clínicamente estable y listo para abandonar el centro sanitario, usualmente a los 90 a 120 minutos de la administración. Básicamente, comprobar que la tensión arterial del sujeto está normalizada, que el estado de alerta es adecuado y que no presenta síntomas de disociación psíquica, así como que se le ha informado que no debe manejar vehículos y la conveniencia de descansar hasta el día siguiente.

Esketamina puede causar sedación, disociación, alteración de la percepción, mareos, vértigos y ansiedad, que incapacitan para el manejo de vehículos. Los usuarios de esketamina deben abstenerse de conducir vehículos y manejar máquinas hasta el día siguiente después de un sueño reparador. A continuación, se muestra la lista guía de comprobación previa al abandono del centro sanitario tras la administración de esketamina (ver Cuadro 13).

Cuadro 13. Lista de comprobación de la disposición del paciente para abandonar el centro sanitario tras la administración de esketamina nasal [1]

Todos los pacientes que reciban esketamina nasal deberán ser supervisados por un profesional sanitario, tanto durante la administración del producto como después de finalizada la misma. Esta Lista de requisitos, tiene como objetivo, ayudar al médico responsable a decidir si tras la administración de este medicamento, un paciente está preparado para abandonar el centro sanitario. En especial, esta lista hace hincapié en los cuatro riesgos asociados a este tratamiento. El paciente no debe presentar ninguno de estos eventos, o cualquier síntoma sugestivo de estos, para poder abandonar el centro médico. El profesional sanitario responsable de la administración de esketamina nasal debe comprobar que		
1	El paciente no presenta signos de disociación o cambios en la percepción de la realidad.	
2	El paciente está totalmente despierto y responde a estímulos (es decir, no experimenta una alteración en el nivel de consciencia).	
3	El paciente presenta valores aceptables de presión arterial.	
4	En caso de que el paciente haya presentado otros eventos adversos (náuseas, dolor de cabeza, etc.), estos se han resuelto.	
5	Se le ha recomendado al paciente que no conduzca ni maneje maquinarias hasta después de haber descansado adecuadamente tras la administración de esketamina nasal.	
6	Se le ha recomendado que al abandonar el centro de salud, vuelva a su casa en transporte público o acompañado de otra persona.	
Final	Por último, como médico responsable de este tratamiento, según su criterio médico, y con la ayuda de esta lista ¿considera que el paciente está listo para abandonar el centro?	

El precio propuesto por la empresa farmacéutica es de €522 a €783 por sesión de tratamiento, según la dosis que necesite el paciente [33], a ello habría que añadir el coste las instalaciones y personal especializado necesarios para la administración. En España el medicamento no ha logrado ser financiado por el sistema de salud y permanece sin comercializar [34, 35]. En Argentina el precio es de 46.000 pesos la dosis de 56mg y de 69.000 pesos la de 84mg [36]. En USA el precio es de US\$140 a US\$240 [37]. En UK el precio por curso de tratamiento con esketamina es del orden de £10.000 Libras [38]. Mejorar un trastorno depresivo grave resistente al tratamiento o una muerte por suicidio tiene un extraordinario valor, que puede reflejarse en el precio del medicamento. El problema es que en el caso de esketamina nasal estas ventajas son eslóganes comerciales más que realidades objetivables.

Un poco de historia. Esketamina pertenece la familia de los anestésicos arilciclohexilaminas, también conocido como anestésicos disociativos. El grupo se inauguró con el descubrimiento de 1926 de la fenciclidina ("polvo de ángel" o PCP), pero no fue hasta la década de los 1950 cuando comenzó a usarse como anestésico en clínica humana, aunque pronto, en la década de los 1960 se detectó el uso como sustancia de abuso y se abandonó el uso clínico humano, quedando relegada como anestésico solo de uso veterinario. En la década de los 1970 el abuso de fenciclidina alcanzó proporciones epidémicas entre los jóvenes de los países desarrollados, lo que dio lugar a su inclusión en las listas de sustancias controladas, a pesar de ello el

abuso aún persiste. La ketamina es un derivado de la fenciclidina que se introdujo como anestésico en clínica humana en la década de los 1970; siendo más manejable que fenciclidina al poseer una menor potencia y una eliminación más rápida.

El uso abusivo de ketamina también se hizo pronto evidente, no parando de aumentar hasta la actualidad, tanto por sus propiedades disociativa como por su capacidad de inducir sumisión química [39]. La psiquiatría siempre había mostrado interés por el uso terapéutico de las sustancias psicodislépticas [40]. En la década de los 2000 se sugirió que ketamina pudiera tener, tras dosis única intravenosa, un efecto positivo sobre la depresión y las ideas suicidas (no sobre los actos suicidas), que aunque rápido era de corta duración y requería varias dosis semanales, además surgieron dudas acerca del mantenimiento de su efecto tras las 3 semanas de uso [41]. Para solventar estos problemas se desarrolló el preparado con esketamina nasal, pero como hemos analizado anteriormente, el producto dista de ser medianamente satisfactorio para el fin que se propone. Ahora los ojos se vuelven hacia el otro enantiómero, conocido como arketamina, al que se le suponen propiedades antidepresivas más potentes y duraderas que las de la esketamina y con menos problemas conductuales y de abuso, basándose en estudios en animales, pero solo se dispone de un estudio abierto no controlado con esta sustancia, en dosis única administrada a siete sujetos con depresión resistente, llevado a cabo por autores con notables conflictos de interés [42].

Conclusión. Esketamina nasal no parece mejorar de manera apreciable la depresión resistente al tratamiento, ni parece aliviar tampoco de manera significativa los riesgos asociados a urgencia psiquiátrica relacionada con un trastorno depresivo mayor, a esta falta de eficacia se asocia un riesgo sustancial de efectos adversos evidentes y peligrosos. El fabricante hace referencia a un bajo riesgo de abuso, pero es una afirmación gratuita, esto junto con los potenciales efectos cognitivos a largo plazo son motivos de precaución. Una vez más el uso de enantiómeros se aprovecha para obtener nuevas patentes e incrementar el precio de medicamentos antiguos.

Mejorar un trastorno depresivo grave resistente al tratamiento o una muerte por suicidio tiene un extraordinario valor, pero el que comercializa la esketamina nasal utiliza este dolor para obtener pingües beneficios con un medicamento inútil e inseguro. Considerando la falta de eficacia y las dudas de seguridad, cuanto menos resulta sorprendente la aprobación de la comercialización por organismos como la FDA y la AEM de la esketamina nasal como tratamiento para la depresión resistente y las urgencias psiquiátricas por episodio depresivo.

Sobre los autores

Marín S. Licenciada en Psicología, Máster en neuropsicología, Doctora en psicología del desarrollo. Psicóloga habilitada en clínica en el Hospital de día del Centro Dr. Esquerdo.

Martínez F. Licenciado en Farmacia, Especialista en Farmacia hospitalaria, Máster en Salud mental y drogodependencia, Profesor asistencial asociado UMH. Doctorando en Ciencias de la salud UA. Jefe de Unidad de Farmacia del Centro Dr. Esquerdo.

Ortiz R. Graduado en Farmacia, Máster en administración y Gestión de Oficinas de Farmacia, Doctorando en Toxicología UMH.

Pellín C. Licenciada en Farmacia, Doctora en Toxicología, Profesora titular de Toxicología UMH.

Pol E. Licenciado en Farmacia, Especialista en Farmacia hospitalaria, Máster en Medicina humanitaria, Doctor en Medicina experimental.

Bibliografía.

1. AEM, Ficha técnica Spravato e información adicional. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191410001/FT_1191410001.html, y CIMA: SPRAVATO 28 MG SOLUCION PARA PULVERIZACION NASAL (aemps.es). Acceso 2022-05-08
2. WHO collaborating center for drug statistic methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06AX27, acceso 23/05/2020.
3. Long AS, Zhang AD, Meyer CE, Egilman AC, Ross JS, Wallach JD. Evaluation of Trials Comparing Single-Enantiomer Drugs to Their Racemic Precursors: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e215731. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5731. PMID: 33956134; PMCID: PMC8103227.
4. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, Vitagliano D, Blier P, Fava M, Liebowitz M, Ravindran A, Gaillard R, Amele HVD, Preskorn S, Manji H, Hough D, Drevets WC, Singh JB. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Oct 1;22(10):616-630. doi: 10.1093/ijnp/pyz039. PMID: 31290965; PMCID: PMC6822141.
5. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, Mazzucco C, Hough D, Thase ME, Shelton RC, Molero P, Vieta E, Bajbouj M, Manji H, Drevets WC, Singh JB. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2019 Jun 1;176(6):428-438. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172. Epub 2019 May 21. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2019 Aug 1;176(8):669. PMID: 31109201.
6. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, Hough D, Manji H, Drevets WC, Sanacora G, Steffens DC, Adler C, McShane R, Gaillard R, Wilkinson ST, Singh JB. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Feb;28(2):121-141. doi: 10.1016/j.jagp.2019.10.008. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31734084.
7. Hengartner MP, Jakobsen JC, Sørensen A, Plöderl M. Efficacy of new-generation antidepressants assessed with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the gold standard clinician rating scale: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *PLoS ONE*, 2020, 15(2): e0229381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229381>.
8. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ*, 2005; 331:155-9; doi: 10.1136/bmj.331.7509.155. PMID: 16020858; PMCID: PMC558707.
9. Takahashi N, Yamada A, Shiraishi A, Shimizu H, Goto R, Tominaga Y. Efficacy and safety of fixed doses of intranasal Esketamine as an add-on therapy to Oral antidepressants in Japanese patients with treatment-resistant depression: a phase 2b randomized clinical study. *BMC Psychiatry*. 2021 Oct 25;21(1):526. doi: 10.1186/s12888-021-03538-y. PMID: 34696742; PMCID: PMC8547110
10. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, Lane R, Lim P, Duca AR, Hough D, Thase ME, Zajecka J, Winokur A, Divacka I, Fagiolini A, Cubala WJ, Bitter I, Blier P, Shelton RC, Molero P, Manji H, Drevets WC, Singh JB. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019 Sep 1;76(9):893-903. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189. PMID: 31166571; PMCID: PMC6551577.
11. Cohen D, Recalt A. Withdrawal effects confounding in clinical trials: another sign of a needed paradigm shift in psychopharmacology research. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020 Nov 6;10:2045125320964097. doi: 10.1177/2045125320964097. PMID: 33224467; PMCID: PMC7656873.
12. Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, Hough D, Manji H, Drevets WC, Canuso CM. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry*. 2020 May 12;81(3):19m13191. doi: 10.4088/JCP.19m13191. PMID: 32412700.9.
13. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, Hough D, Drevets WC, Manji H, Canuso CM. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021 Jan 20;24(1):22-31. doi: 10.1093/ijnp/pyaa068. PMID: 32861217; PMCID: PMC7816667.
14. Canuso CM, Ionescu DF, Li X, Qiu X, Lane R, Turkoz I, Nash AI, Lopena TJ, Fu DJ. Esketamine Nasal Spray for the Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Major Depressive Disorder With Acute Suicidal Ideation or Behavior. *J Clin Psychopharmacol*. 2021 Sep-Oct 01;41(5):516-524. doi: 10.1097/JCP.0000000000001465. PMID: 34412104; PMCID: PMC8407443.

15. Liu-Seifert H, Zhang S, D'Souza D, Skljarevski V. A closer look at the baseline-observation-carried-forward (BOCF). *Patient Preference Adherence*. 2010 Feb 4;4:11-6. doi: 10.2147/ppa.s8135. PMID: 20165594; PMCID: PMC2819899.
16. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, George JE, Morrison RL, Sanacora G, Young AH, Kasper S, Sulaiman AH, Li CT, Paik JW, Manji H, Hough D, Grunfeld J, Jeon HJ, Wilkinson ST, Drevets WC, Singh JB. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry*. 2020 Apr 28;81(3):19m12891. doi: 10.4088/JCP.19m12891. PMID: 32316080.
17. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression (TRANSFORM-1) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02417064> (acceso 22/05/2022).
18. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression (TRANSFORM-2) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02418585> (acceso 22/05/2022).
19. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Elderly Participants With Treatment-resistant Depression (TRANSFORM-3) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02422186> (acceso 22/05/2022).
20. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine in Japanese Participants With Treatment Resistant Depression. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02918318> (acceso 22/05/2022).
21. ClinicalTrials.gov. A Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Adult Participants With Treatment-resistant Depression (SUSTAIN-1) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02493868> (acceso 22/05/2022).
22. ClinicalTrials.gov. A Long-term, Safety and Efficacy Study of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression (SUSTAIN-2) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02497287> (acceso 22/05/2022).
23. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (Aspire I) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03039192> (acceso 22/05/2022).
24. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (Aspire II) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03097133> (aspire 2). (acceso 22/05/2022).
25. Morrison RL, Fedgchin M, Singh J, et al. Effect of intranasal esketamine on cognitive functioning in healthy participants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(4):1107-1119. doi:10.1007/s00213-018-4828-5.
26. Na KS, Kim YK. Increased use of ketamine for the treatment of depression: Benefits and concerns. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Jan 10;104:110060. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110060. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32777326).
27. Fredrickson J, Maruff P, Woodward M, Moore L, Fredrickson A, Sach J, Darby D. Evaluation of the usability of a brief computerized cognitive screening test in older people for epidemiological studies. *Neuroepidemiology*. 2010;34(2):65-75. doi: 10.1159/000264823. Epub 2009 Dec 11. PMID: 20016215.
28. Chen CH, Lee MH, Chen YC, Lin MF. Ketamine-snorting associated cystitis. *J Formos Med Assoc*. 2011 Dec;110(12):787-91. doi: 10.1016/j.jfma.2011.11.010. Epub 2011 Dec 27. PMID: 22248834.
29. Chen IC, Lee MH, Chen WC, Hu TC, Lin HY. Risk Factors of Lower Urinary Tract Syndrome among Ketamine Users. *Low Urin Tract Symptoms*. 2018 Sep;10(3):281-286. doi: 10.1111/luts.12178. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28707385.
30. Chen WY, Huang MC, Lin SK. Gender differences in subjective discontinuation symptoms associated with ketamine use. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2014 Sep 22;9:39. doi: 10.1186/1747-597X-9-39. PMID: 25245125; PMCID: PMC4183767.
31. Chen LY, Chen CK, Chen CH, Chang HM, Huang MC, Xu K. Association of Craving and Depressive Symptoms in Ketamine-Dependent Patients Undergoing Withdrawal Treatment. *Am J Addict*. 2020 Jan;29(1):43-50. doi: 10.1111/ajad.12978. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31691402.
32. Guo H, Wang B, Yuan S, Wu S, Liu J, He M, Wang J. Neurological Adverse Events Associated With Esketamine: A Disproportionality Analysis for Signal Detection Leveraging the FDA Adverse Event Reporting System. *Front Pharmacol*. 2022 Apr 8;13:849758. doi: 10.3389/fphar.2022.849758. PMID: 35462924; PMCID: PMC9023790.
33. Businessinsider <https://www.businessinsider.es/esketamina-nuevo-medicamento-antidepresivo-forma-spray-nasal-384446> (acceso 28/05/2022).
34. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista> (acceso 28/05/2022).
35. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_17-2022-Spravato.pdf?x28957 (acceso 28/05/2022)
36. Clarin. https://www.clarin.com/buena-vida/aprobaron-pais-spray-nasal-tratar-depresion-resistente_0_vt3GXtVqo.html (acceso 28/05/2022).
37. Psychiatryadvisor. <https://www.psychiatryadvisor.com/home/depression-advisor/treatment-resistant-depression-cost-effectiveness-of-esketamine-nasal-spray/#:~:text=The%20use%20of%20esketamine%20nasal,in%20the%20journal%20Psychiatric%20Services>. (acceso 28/05/2022).
38. BBC. <https://www.bbc.com/news/health-54014522> (acceso 28/05/2022)
39. Olmedo ER. Phencyclidine and ketamine. En: Nelson LS, Howland M, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 11e*. McGraw Hill; 2019. Acceso: 10 junio 2022. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2569§ionid=210256531>.
40. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and

Future. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(11):2105-2113. doi:10.1038/npp.2017.84.

41. Jelen LA, Young AH, Stone JM. Ketamine: A tale of two enantiomers. *J Psychopharmacol*. 2021 Feb;35(2):109-123. doi: 10.1177/0269881120959644. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33155503; PMCID: PMC7859674.

42. Leal GC, Bandeira ID, Correia-Melo FS, Telles M, Mello RP, Vieira F, Lima CS, Jesus-Nunes AP, Guerreiro-Costa LNF, Marback RF, Caliman-Fontes AT, Marques BLS, Bezerra MLO, Dias-Neto AL, Silva SS, Sampaio AS, Sanacora G, Turecki G, Loo C, Lacerda ALT, Quarantini LC. Intravenous arketamine for treatment-resistant depression: open-label pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Apr;271(3):577-582.

Dependencia compleja y persistente a las benzodiazepinas – Cuando la deprescripción de benzodiazepinas sale mal. Punto de vista. (*Complex Persistent Benzodiazepine Dependence—When Benzodiazepine Deprescribing Goes Awry*)

Peng L, Meeks TW, Blazes CK

JAMA Psychiatry. Publicado en línea el 18 de mayo del 2022. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2022.1150](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.1150)

Traducido por E. Pol Yanguas, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)*

Tags: barbitúrico, tratamiento de la ansiedad, tratamiento del insomnio, adicción a benzodiazepinas, muertes por sobredosis, apnea del sueño, problemas cognitivos, tinnitus, parestesia, temblor, sacudidas mioclónicas

Las benzodiazepinas se descubrieron por serendipia en la década de los años 1950 y posteriormente se comercializaron como alternativa más segura a los barbitúricos, lo que condujo a su popularidad creciente en las siguientes décadas. Aunque se promocionaron como tratamientos eficaces y seguros para la ansiedad y el insomnio, en la década de 1980 los problemas por las benzodiazepinas se hicieron más aparentes, especialmente los riesgos de dependencia fisiológica, mal uso y adicción. Aunque el entusiasmo de los clínicos por las benzodiazepinas ha disminuido, entre los pacientes siguen siendo medicamentos populares por su rápido alivio de los síntomas y efectos de refuerzo. La crisis de los opioides ha dominado los titulares, pero las benzodiazepinas son un contribuyente importante, aunque no reconocido, a la crisis de salud pública de las muertes por sobredosis [1].

Las benzodiazepinas tienen usos clínicos apropiados, que incluyen los tratamientos a largo plazo [2]. No obstante, hay razones para su interrupción que no están relacionadas con el mal uso. Los riesgos clínicos pueden sobrepasar sus beneficios si surgen caídas, empeoramiento cognitivo o motor, aspiración, interacciones medicamentosas o apnea del sueño [3]. Algunos pacientes solicitan su interrupción por la dependencia fisiológica; a otros se les prescribieron benzodiazepinas para indicaciones impropias o sin el adecuado consentimiento informado. A medida que clínicos y pacientes son más conocedores de su riesgo potencial y las guías clínicas invitan cada vez más a ser precavidos en la prescripción a largo plazo de las benzodiazepinas, se requieren guías de deprescripción de benzodiazepinas.

Incluso cuando emergen efectos adversos, es frecuente que los pacientes protesten por la interrupción de las benzodiazepinas. Los pacientes pueden sentir que las benzodiazepinas son esenciales para manejar la ansiedad y que ninguna otra medicación ayuda, y frecuentemente subestiman o minimizan su potencial de toxicidad [4]. Además, cuando hay una dependencia fisiológica sustancial, la retirada de la benzodiazepina puede ser peligrosa y desagradable. La dependencia fisiológica a las benzodiazepinas puede desarrollarse en tan solo 2 semanas, y los síntomas de retirada más frecuentes son ansiedad, insomnio, depresión y síntomas físicos (p.e. tinnitus, parestesia, temblor, sacudidas mioclónicas). Incluso una disminución gradual de

dosis puede desenmascarar síntomas diana originales o exageradas versiones rebote de los mismos. Se produce un Síndrome Postagudo de Retirada (PAWS, en Inglés PostAcute Withdrawal Syndrome) cuando los síntomas persisten durante semanas a meses después de interrumpir una benzodiazepina y varía en gravedad [5]. Los tratamientos propuestos para el PAWS, aunque con limitada evidencia, incluyen farmacoterapia, tales como ácido valproico, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y pregabalina [6]. Las psicoterapias dirigidas a los síntomas diana originales y de rebote pueden ser también útiles (p.e. terapia cognitiva-conductual) [7].

Aunque las complicaciones de la deprescripción de benzodiazepinas hacen pensar en adicción, la dependencia fisiológica es más frecuente que la adicción entre aquellos que toman prescripciones de benzodiazepinas a largo plazo. En ausencia de adicción, la eliminación de una benzodiazepina requiere de meses a años, y muchos fracasan en alcanzar una disminución sostenida [2,3]. Los patrones de prescripción de benzodiazepina reflejan esta dificultad. Las prescripciones a largo plazo son frecuentes, solo el 13,4% de los que usan una benzodiazepina a largo plazo logran interrumpirla al cabo de 1 año [4]. En una población de pacientes deprimidos, a los 2 años de la discontinuación exitosa de las benzodiazepinas, el 86% volvieron a tomarlas [8]. Otros datos sugieren que solo un tercio de los pacientes a los que se les retiró un tratamiento con benzodiazepinas que habían recibido durante un tiempo prolongado consiguió evitar reasumir el uso a largo plazo [9]. Esto es un esfuerzo arduo para pacientes y clínico, y recuerda al reto de retirar las prescripciones de opioides que se utilizan a largo plazo, especialmente como se describe en la dependencia opioide compleja y persistente [10].

Nosotros proponemos un nuevo concepto clínico para pacientes que experimentan un declive significativo fisiológico o funcional durante o después de la retirada de una benzodiazepina – dependencia benzodiazepínica compleja persistente (CPBD, en Inglés Complex Persistent Benzodiazepine Dependence) – una heurística clínicamente útil que necesita más investigación para apoyar mejor a los pacientes que se adhieren a la deprescripción de una benzodiazepina.

Basándonos en la experiencia clínica y en la limitada literatura empírica, a continuación exponemos el concepto propuesto de CPBD. La CPBD es típicamente iatrogénica e inicialmente carece de los comportamientos que definen una adicción, al contrario, se manifiesta durante el intento de deprescribir una

benzodiazepina. A los pacientes con CPBD, la reducción y/o interrupción de una benzodiazepina causan inestabilidad psiquiátrica y declive funcional significativos, con o sin conductas aberrantes que pueden ser interpretadas como trastorno por el uso de benzodiazepinas (BUD, en Inglés Benzodiazepine Use Disorder). Aunque hay similitudes, es crítico diferenciar el CPBD del BUD. Un diagnóstico inexacto de BUD puede estigmatizar a los pacientes, impregnar las historias clínicas y alterar inapropiadamente las decisiones terapéuticas.

El CPBD y el BUD se distinguen usualmente por la historia clínica y la revisión de las historias clínicas y requieren diferentes aproximaciones terapéuticas (Ver el Cuadro). Los pacientes con CPBD típicamente empiezan tomando benzodiazepinas prescritas como tratamiento de síntomas de salud mental, mientras que aquellos con BUD normalmente utilizan benzodiazepinas no prescritas para lograr un estado de

intoxicación o de euforia. Debido a que los pacientes con CPBD tienen una fuerte necesidad de usar benzodiazepinas para mantener una estabilidad fisiológica y el funcionamiento diario, algunos pueden desarrollar comportamientos aberrantes como solicitar antes de tiempo la renovación de las prescripciones o acumular medicación. En el CPBD, estas conductas se manifiestan inicialmente durante la deprescripción y en este contexto es poco probable que representen un nuevo BUD. Adicionalmente, los pacientes con CPBD se mantienen más estables cuando toman la dosis prescrita en comparación con aquellos con BUD, quienes frecuentemente desarrollan tolerancia a los efectos de la intoxicación y requieren escada de dosis buscando la relajación / euforia inicial. Los pacientes con CPBD también tienden a tomar benzodiazepinas tal como le son prescritas y es poco probable que combinen la benzodiazepina con otras sustancias no prescritas para aumentar la euforia, tratar abstinencia, o mitigar efectos poco placenteros de intoxicación.

Cuadro. Comparación del trastorno por uso de benzodiazepinas ^a (BUD) y la dependencia compleja y persistente a Benzodiazepinas (CPBD).

Criterios del DSM-5 para el trastorno por uso de sedantes e hipnóticos	Dependencia compleja y persistente a benzodiazepinas
Uso de la sustancia a dosis mayores o durante más tiempo de prescrito.	Normalmente los pacientes toman el medicamento como se le ha prescrito.
Persistentes intentos o esfuerzos fracasados de reducción de dosis.	La mayoría de los pacientes no tienen deseo de reducir o interrumpir la dosis por la percepción que tienen de la eficacia de las benzodiazepinas, puede haber un deseo de parar el tratamiento relacionado con las dificultades para obtener las prescripciones.
Empleo de una parte sustancial de tiempo en obtener, utilizar y recuperándose de la sustancia.	No es aplicable ^b , la mayor parte de los pacientes emplean la medicación tal como se les ha prescrito.
Anhelos y fuerte deseo por el medicamento.	No es aplicable ^b , el deseo de tomar el medicamento es para manejar los síntomas, no por anhelo.
El uso recurrente impide cumplir con el trabajo, la escuela y la familia.	No es aplicable ^b , los pacientes sienten que la benzodiazepina es importante para el funcionamiento diario; especialmente para pacientes con trastorno de ansiedad, que puede inhibir su capacidad para trabajar y mantener las relaciones sociales.
Uso continuado a pesar de que genera problemas sociales	
Reducción de las actividades sociales, laborales y recreativas.	
Uso en situaciones de riesgo físico.	No es común, pero los pacientes pueden subestimar los efectos sobre las destrezas psicomotoras (p.e. conducir).
Uso continuado a pesar del daño físico o psicológico.	No es común, pero los pacientes pueden temer tanto a los efectos de la ansiedad y el insomnio que desprecian los efectos adversos, p.e. caídas.
Tolerancia	Presente. Se espera tolerancia también al uso prescrito
Abstinencia a la interrupción	Presente. La abstinencia es esperable cuando se desarrolla dependencia fisiológica.

^a Todos los criterios del DSM-5 para uso de sedantes e hipnóticos son aplicables al BUD

^b Esta descripción del CPBD es aplicable cuando las personas se mantienen con una dosis estable de benzodiazepina. Durante o después del proceso de deprescripción de una benzodiazepina pueden emerger algunos síntomas y conductas similares a los del BUD.

El BUD se presenta con síntomas relacionados con la adicción, incluyendo el uso compulsivo a pesar de las consecuencias negativas. Por el contrario, la mayoría de los síntomas del DSM-5 para el trastorno por uso de sustancias se son aplicables en el CPBD (Ver Cuadro). Los tratamientos del BUD y del CPBD requieren aproximaciones diferentes. Los tratamientos conductuales para el BUD deben incluir tratamientos basados en evidencia para trastornos por uso de sustancias, como la entrevista motivacional, grupos de ayuda mutua, y prevención de recaídas, aunque también se deben abordar las comorbilidades psiquiátricas. Los tratamientos conductuales para el CPBD se

deben focalizar en el tratamiento de los síntomas nucleares de ansiedad e insomnio (p.e., terapia cognitivo-conductual, técnicas de relajación). Otra diferencia crítica es que el CPBD grave puede no responder a ninguna intervención y puede requerir la continuación o reanudación de la benzodiazepina para recuperar la estabilidad psicológica y funcional (en BUD generalmente está contraindicado reanudar el uso del fármaco). Esto se debe sopesar cuidadosamente contra los riesgos del uso a largo plazo de la benzodiazepina pero puede finalmente ser un motivo aceptable para continuar con el uso de la benzodiazepina.

A modo de resumen, el CPBD describe una descompensación sintomática o funcional con o sin desarrollo de conductas aberrantes relacionadas con la medicación en el contexto de deprescripción de una benzodiazepina y en ausencia de un claro BUD. Los clínicos deben ser conscientes de cómo puede manifestarse un CPBD y ser capaces de diferenciarlo de un BUD para una deprescripción más eficaz de benzodiazepinas. Desafortunadamente, existen pocas guías empíricas para la interrupción de benzodiazepinas en la literatura, y se necesita investigación para validar el concepto de CPBD. También hay que hacer estudios descriptivos para conocer la prevalencia, las características clínicas, y las mejores aproximaciones para el tratamiento del CPBD. Dada sus importantes implicaciones en caso de validarse.

Conflicto o declaración de intereses. No se comunican.

Descargo de responsabilidades: Los contenidos del artículo no representan la visión del US Department of Veterans Affairs ni del gobierno de los EEUU.

Referencias.

1. Lembke A, Papac J, Humphreys K. Our other prescription drug problem. *N Engl J Med*. 2018;378(8):693-695.
2. Dell Osso B, Albert U, Atti AR, et al. Bridging the gap between education and appropriate use of benzodiazepines in psychiatric clinical practice. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1885-1909.

3. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and z-drugs. *Drugs R D*. 2017;17(4):493-507.
4. Gerlach LB, Strominger J, Kim HM, Maust DT. Discontinuation of chronic benzodiazepine use among adults in the US. *J Gen Intern Med*. 2019;34(9):1833-1840.
5. Ashton H. Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepines. *J Subst Abuse Treat*. 1991;8(1-2):19-28.
6. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD011481.
7. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, Farrell MF, Donnelly-Swift E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse, or dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD009652.
8. Couvée JE, Timmermans MAY, Zitman FG; Dutch Chronic Benzodiazepine Working Group. The long-term outcome of a benzodiazepine discontinuation programme in depressed outpatients. *J Affect Disord*. 2002;70(2):133-141.
9. Voshaar RCO, Gorgels WJ, Mol AJ, et al. Predictors of long-term benzodiazepine abstinence in participants of a randomized controlled benzodiazepine withdrawal program. *Can J Psychiatry*. 2006;51(7):445-452.
10. Manhapra A, Sullivan MD, Ballantyne JC, MacLean RR, Becker WC. Complex persistent opioid dependence with long-term opioids. *J Gen Intern Med*. 2020;35(suppl 3):964-971.

Psicofármacos que matan y denegación organizada

Peter C. Gøtzsche

Institute of Scientific Freedom, 2015

<https://www.scientificfreedom.dk/wp-content/uploads/2022/07/Goetzsche-Psicofarmacos-que-matan-y-denegacion-organizada.pdf>

La psiquiatría no es precisamente una especialidad sencilla. Para practicarla hace falta mucha paciencia y comprensión, y su ejercicio suele provocar muchas frustraciones. Estoy convencido de que a menudo los psiquiatras se llevan grandes decepciones al ver que sus pacientes continúan destruyendo sus vidas o negándose a seguir los buenos consejos que ellos les dan sobre cómo mejorar su actitud respecto a los muchos problemas que asedian sus vidas.

Sin embargo, este libro “Psicofármacos que Matan y Denegación Organizada” no trata de los problemas de los psiquiatras. Este libro habla de los motivos por los cuales la psiquiatría no ha logrado ofrecer a sus pacientes lo que estos quieren, y de las consecuencias que ha tenido el hecho de que estos especialistas hayan centrado su actividad en recetar fármacos perjudiciales a cambio de unos beneficios dudosos. La mayoría de los enfermos no responden de la manera esperada a los fármacos que se les recetan. Por desgracia, la frustración que sienten los psiquiatras viendo los escasos progresos de sus pacientes a menudo les lleva a recetar aún más fármacos o los mismos pero en dosis más altas, lo que perjudica aún más a los enfermos.

Los psicofármacos son tan dañinos que, cada año, acaban con la vida de más de medio millón de personas mayores de 65 años en los Estados Unidos y Europa (véase el Capítulo 14). Esto convierte a los psicofármacos en la tercera causa de muerte, tras las enfermedades cardíacas y el cáncer.

No creo que haya nada que asuste más a los enfermos psiquiátricos que un tratamiento forzoso, y este es uno de los motivos más importantes por los cuales el hecho de estar en contacto con el sistema de tratamiento psiquiátrico hace que aumente de forma tan notable los suicidios (véase el Capítulo 15). En este libro explicaré por qué el tratamiento forzoso es inmoral y debería estar prohibido, además de demostrar que es posible ejercer la psiquiatría sin recurrir a él.

Muchos psicofármacos no sólo aumentan la mortalidad total, sino también el riesgo de suicidio y de homicidio, y ninguna agencia del medicamento en todo el mundo ha aprobado ningún fármaco que resulte efectivo para la prevención de los suicidios. La única excepción es el litio, que sí parece reducir su número (véase el Capítulo 7).

Esta tendencia generalizada al sobrediagnóstico y la sobremedicación es otro de los temas que quiero tratar aquí. Existe un enorme problema de sobrediagnóstico en el campo de los trastornos mentales; además, una vez que recibes un diagnóstico psiquiátrico, cualquier cosa que hagas o digas resulta sospechosa; y es que, de golpe, estás constantemente en observación, lo que implica que el diagnóstico inicial, que quizá sólo era provisional, acabe convirtiéndose en una profecía (véase el Capítulo 2).

Creo que es perfectamente posible reducir el uso actual de fármacos psicotrópicos en un 98% y, a la vez, mejorar la salud mental y la supervivencia (véase el Capítulo 14). El principal

motivo del actual desastre farmacéutico en psiquiatría es que los psiquiatras más eminentes han permitido que la industria farmacéutica corrompa no sólo esa disciplina académica sino también a quienes la practican.

Si he escrito este libro es, principalmente, gracias a los pacientes psiquiátricos; en especial a aquellos que tratan desesperadamente de abandonar los tratamientos farmacológicos que les han recetado y chocan con las reacciones hostiles y arrogantes de sus médicos. Explicaré cómo pueden reducirse progresivamente, y de manera segura, las dosis que los pacientes toman (véase el Capítulo 12).

También he escrito este libro pensando en los psiquiatras jóvenes, los que hoy están estudiando, con la esperanza de que sus páginas les inspiren y les ayuden a hacer la revolución en esta especialidad, cosa muy necesaria. Una prueba de que la psiquiatría está sumida en una profunda crisis es que más de la mitad de los enfermos cree que la causa de sus trastornos radica en alguna clase de desequilibrio químico que tiene su cerebro. Y esta idea se la han inculcado sus médicos, lo que significa que más de la mitad de los psiquiatras engañan a sus pacientes. No conozco ninguna otra rama de la medicina en la que los profesionales que la ejercen mientan a los enfermos. Pero los psiquiatras también se engañan a sí mismos, y a la sociedad en general. En el libro ofrezco muchos ejemplos de declaraciones oficiales en las cuales se exageran entre cinco y diez veces los beneficios de las intervenciones psiquiátricas, a la vez que se minimizan en similar medida los daños que esas mismas intervenciones causan.

A los psiquiatras que se encuentran en la cumbre del orden jerárquico profesional los he apodado «espaldas plateadas», pues casi siempre son hombres y se comportan como los gorilas machos de espalda plateada en la selva, siempre dedicados a alejar a los otros machos para proteger su poder hegemónico. Este comportamiento, en la naturaleza, tiene como recompensa un fácil acceso a las hembras; en psiquiatría, un fácil acceso al dinero y la fama. Los espaldas plateadas sufren un grave estado de denegación colectiva y organizada. Se niegan a ver el daño

que causan, incluso cuando las pruebas en su contra son apabullantes. Además, viven imbuidos de una serie de mitos e ideas equivocadas que ellos defienden con tozudez, pero que son perjudiciales para sus pacientes. Algunas de estas ideas erróneas, que desarrollaré con mayor detalle a lo largo del libro, son:

- los diagnósticos psiquiátricos son fiables;
- dar a los pacientes una explicación biológica o genética para sus trastornos mentales reduce su estigmatización;
- el uso de psicofármacos refleja la cantidad de personas con trastornos mentales
- las personas con trastornos mentales padecen un desequilibrio químico en su cerebro, y los psiquiatras pueden solucionar ese desequilibrio mediante fármacos, de la misma manera que los endocrinos usan insulina para la diabetes;
- los tratamientos de larga duración con psicofármacos son buenos, ya que previenen las reagudizaciones de la enfermedad;
- el tratamiento con antidepresivos no genera dependencia;
- el tratamiento de niños y adolescentes con antidepresivos les protege contra el suicidio;
- la depresión, el TDAH y la esquizofrenia provocan lesiones cerebrales; y
- los fármacos pueden prevenir ese daño cerebral.

También describiré cómo llegué a la conclusión de que la investigación psiquiátrica es, en su mayor parte, una pseudociencia, y por qué la investigación fiable de los psicofármacos nos cuenta una historia totalmente opuesta al cuento de hadas que los principales psiquiatras quieren hacernos creer.

Corrupción de la industria en la revisión sistemática de antipsicóticos inyectables

Richard Sears

Loco en América, 7 de junio de 20221

https://www.madinamerica.com/2022/06/industry-corruption-systematic-reviews-injectable-antipsychotics/?mc_cid=ddfa8e5d01&mc_eid=8604156fec

Los investigadores destacan cómo las revisiones sistemáticas se ven comprometidas por los vínculos de la industria farmacéutica al exponer un estudio de antipsicóticos inyectables.

En un artículo reciente, la investigadora Lisa Cosgrove y sus colegas [1] cuestionan la calidad de la evidencia detrás de una revisión sistemática reciente de los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI). Los LAI son medicamentos que se inyectan en el cuerpo y pueden mantener los efectos durante cuatro semanas.

La revisión inicial, escrita por Taishiro Kishimoto y colegas, indicó que los antipsicóticos LAI fueron más efectivos que los antipsicóticos orales para reducir la hospitalización y la recaída.

Sin embargo, en un examen más detallado, Cosgrove y sus colegas encontraron que la evidencia era de baja calidad, estaba plagada de sesgos y era vulnerable a la corrupción de la industria. Luego brindan recomendaciones sobre cómo reducir el sesgo y mejorar la calidad de la evidencia cuando los autores que tienen vínculos con la industria realizan revisiones sistemáticas.

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

Referencia

1. Cosgrove L, Mintzes B, Bursztajn HJ, D'Ambrozio, G, Shaughnessy AF (2022). Industry effects on evidence: a case study of long-acting injectable antipsychotics. DOI:

10.1080/08989621.2022.2082289
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35634753/>

La esquizofrenia no solo se cura con medicamentos

Cangas AJ

The Conversation, 1 de junio de 2022

<https://theconversation.com/la-esquizofrenia-no-solo-se-cura-con-medicamentos-183278>

Alan lleva dos años con medicación antipsicótica. Le comentamos que puede elegir el tratamiento con el que le vamos a acompañar. Nos dice que con los neurolepticos se siente bloqueado, que enlentece su pensamiento, no puede sentir emociones, ha perdido memoria y que se siente aislado, que quiere dejarlo.

Respetamos su decisión y le preguntamos acerca de lo que necesitaba, lo que creía que podría ayudarlo a encontrarse bien. Conversamos sobre los apoyos con los que cuenta, su forma de afrontar los momentos más difíciles y la ayuda de su familia y

allegados, así como las actividades con las que podría poco a poco romper su aislamiento.

En su rostro se dibujó una sonrisa cuando le ofrecimos opciones que no implicaban medicación: acompañamiento terapéutico, reuniones con su red de allegados y psicoterapia individual y grupal.

Puede leer el artículo en español en el enlace que aparece en el encabezado

TDAH: La medicación por sí sola no mejora el aprendizaje de los niños en el aula, según una nueva investigación

(ADHD: Medication alone doesn't improve classroom learning for children – new research)

William E Pelham

The Conversation, 9 de junio de 2022

<https://theconversation.com/adhd-medication-alone-doesnt-improve-classroom-learning-for-children-new-research-183714>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: hiperactividad, aprendizaje, tratamiento de TDAH, terapia conductual, estimulantes como tratamiento de TDAH, tratamiento ineficaz, trastorno de atención

Durante décadas, muchos médicos, padres y profesores han creído que los estimulantes ayudan a los niños con trastorno de atención por hiperactividad (TDAH) a aprender [1], porque son capaces de concentrarse y comportarse mejor cuando están medicados [2].

Se calcula que en EE UU hay 6,1 millones de niños diagnosticados con trastorno por déficit de atención/hiperactividad [3], y se prescribe medicación estimulante como principal forma de tratamiento en el ámbito escolar a más del 90% [4].

Sin embargo, en un estudio revisado por pares que varios colegas y yo publicamos en el *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, descubrimos que la medicación no tiene ningún efecto detectable en el aprendizaje de los niños con TDAH en el aula [5]. Al menos ese es el caso cuando el aprendizaje -definido como la adquisición de habilidades o conocimientos realizables a través de la instrucción- se mide en términos de pruebas destinadas a evaluar las mejoras en el aprendizaje académico o en las habilidades del estudiante a lo largo del tiempo.

En comparación con sus compañeros, los niños con TDAH presentan un comportamiento más desordenado y perturbador en el aula, obtienen peores calificaciones [6] y peores resultados en los exámenes [7]. Son más propensos a recibir servicios de educación especial [8] y a tener que repetir curso [9], y tienen menos probabilidades de terminar la escuela secundaria y de

entrar en la universidad [10]- dos hitos educativos que se asocian con un aumento significativo de los ingresos.

Al igual que los niños con TDAH tienen más dificultades que sus compañeros en la escuela, los adultos con un historial de TDAH tienen dificultades para mantener un trabajo estable [11].

Mediciones del aprendizaje

En este estudio, financiado por el Instituto Nacional de Salud Mental, evaluamos a 173 niños de entre 7 y 12 años. Todos ellos participaban en nuestro Programa de Tratamiento de Verano, un campamento de verano de ocho semanas para niños con TDAH con los correspondientes problemas de comportamiento, emocionales y de aprendizaje.

Los niños recibían clases de vocabulario, ciencias y estudios sociales. Profesores titulados impartían las clases. Los niños recibieron medicación la primera mitad del verano y un placebo durante la otra mitad. Los sometimos a una prueba al comienzo de cada bloque de instrucción académica, que duró aproximadamente tres semanas. Después, se les hizo la misma prueba al final para determinar cuánto habían aprendido.

En contra de la opinión generalizada que ha guiado las acciones de los padres y profesores durante mucho tiempo, descubrimos que tanto si tomaban la medicación como el placebo, los niños aprendían la misma cantidad de contenidos de ciencias, estudios sociales y vocabulario.

Sí. A nosotros también nos sorprendió este hallazgo.

Muchos estudios publicados muestran que la medicación ayuda a los niños a concentrarse y a comportarse mejor en el aula [12].

La teoría ha sido que, si la medicación estimulante ayuda a un niño a concentrarse en la tarea durante su trabajo escolar y a mejorar su comportamiento en clase, también debería mejorar su aprendizaje [13].

En nuestro estudio, la medicación ayudó a los niños a realizar más tareas escolares y a mejorar su comportamiento en el aula, como se esperaba. Cuando tomaban la medicación, los niños completaban un 37% más de problemas aritméticos por minuto y cometían un 53% menos de violaciones de las normas de clase por hora.

Lamentablemente, el hecho de realizar más tareas escolares y de comportarse mejor en el aula no se tradujo en mejores notas en los exámenes, que son los que en gran medida determinan las calificaciones generales en la clase. Estos resultados respaldan las conclusiones de otras investigaciones que han constatado que no existe un efecto beneficioso a largo plazo de la medicación sobre los resultados de los exámenes estandarizados [14].

Este es un descubrimiento importante porque la medicación estimulante es, con mucho, el tratamiento más utilizado para los niños con TDAH [15], y la mayoría sólo recibe medicación. Otros tratamientos disponibles para los niños con TDAH son la terapia conductual, que incluye la formación de los padres y una combinación de terapia y medicación [16].

Una nueva comprensión

Hace casi 40 años, mi laboratorio de investigación publicó el primer estudio [17] que analizaba los efectos de la medicación estimulante en el aprendizaje en el aula de los niños con TDAH. En aquella época, medíamos el aprendizaje en función de la rapidez y precisión con que los niños completaban los ejercicios y según su comportamiento en el aula.

Los investigadores de mi laboratorio descubrieron que los niños medicados se concentraban más y se comportaban mejor, y supusimos que la medicación les ayudaba a aprender más. Desde entonces, los medicamentos estimulantes han sido el tratamiento más utilizado para el TDAH [18].

Tras haber publicado casi 500 estudios científicos sobre el tema en los últimos 40 años, hemos aprendido mucho sobre los tratamientos más eficaces para los niños con TDAH.

El TDAH no es algo que los niños superen

Nuestro estudio más reciente de larga duración financiado por el Instituto Nacional de Salud Mental descubrió que se espera que, a lo largo de su vida, un adulto con antecedentes de TDAH en la infancia gane US\$1,25 millones menos que los adultos sin antecedentes de TDAH, pudiendo llegar a la jubilación con un patrimonio neto hasta un 75% menor [19].

En ese estudio, descubrimos que las personas con TDAH salían peor paradas en casi todos los aspectos relacionados con el trabajo y el bienestar económico. Esto incluía los ingresos, los ahorros, la situación laboral y la dependencia de los padres u otros adultos.

Casi la mitad de los adultos con TDAH infantil recibían regularmente dinero de sus padres, de otros adultos o del gobierno.

Para mejorar los resultados financieros a largo plazo y reducir la dependencia de los padres y del gobierno, los afectados por el TDAH se pueden beneficiar de apoyos e intervenciones educativas que les ayuden a terminar la escuela secundaria y a obtener una licenciatura.

Dado que los niños de nuestro estudio tenían entre 7 y 12 años, no sabemos si nuestros hallazgos se aplican a los adolescentes o adultos con TDAH. A medida que los niños crecen, su forma de aprender cambia: Los adolescentes o los adultos jóvenes pueden adquirir conocimientos a partir del estudio independiente más que de la enseñanza en el aula. Por eso es importante determinar si la medicación ayuda en el aprendizaje fuera del aula.

Cómo ayudar a los niños con TDAH a prosperar

Para empezar, hay formas de que los niños mejoren su rendimiento académico utilizando únicamente estrategias eficaces en el aula, en lugar de tomar medicación. Las estrategias conductuales y académicas que ayudan significativamente a los jóvenes con TDAH incluyen la formación de los padres y las herramientas de gestión en el aula, como el boletín de notas diario [20]. Un niño con TDAH también puede recibir servicios conductuales eficaces en la escuela que son específicos para el rendimiento académico, como el 504 [21] y los planes educativos individualizados [22], también conocidos como IEP, para los estudiantes de educación especial.

Nuestras investigaciones previas han descubierto que la terapia conductual -cuando se utiliza al principio- es menos costosa y más eficaz que la medicación para tratar a los niños con TDAH [23]. Los estimulantes son más eficaces como opción de tratamiento suplementario, de segunda línea, para aquellos que los necesitan y en dosis más bajas que las que se suelen prescribir. En otras palabras, la medicación sólo se debe añadir si los niños siguen necesitando apoyo adicional después de haber probado las intervenciones conductuales y académicas.

Además, en 2020, la Sociedad de Pediatría del Desarrollo y del Comportamiento (Society for Developmental and Behavioral Pediatrics) publicó nuevas guías clínicas [24] que recomiendan encarecidamente la intervención conductual como tratamiento de primera línea para los jóvenes con TDAH y la medicación como tratamiento de segunda línea, cuando es necesario.

Así que, aunque es cierto que la medicación ayuda con la concentración y el comportamiento, también lo hacen las estrategias conductuales y académicas en el aula. Y el hecho de que un niño parezca estar más concentrado y comportarse mejor en el aula no significa que vaya a sacar mejores notas. Lo que hemos comprobado una y otra vez es que la intervención conductual es lo mejor para los niños con TDAH porque ellos, sus profesores y sus padres aprenden métodos y estrategias que les ayudarán a tener éxito en la escuela, en casa y en las relaciones a largo plazo.

Para dar a los niños con TDAH la mejor oportunidad de prosperar, creo que las familias, los profesionales médicos y los educadores deben centrarse en las intervenciones conductuales y académicas en primer lugar, y añadir la medicación sólo si es necesario.

Referencias

- Langberg, J.M., Becker, S.P. Does Long-Term Medication Use Improve the Academic Outcomes of Youth with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder?. *Clin Child Fam Psychol Rev* **15**, 215–233 (2012). <https://doi.org/10.1007/s10567-012-0117-8>
- The MTA Cooperative Group. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(12):1073–1086. doi:10.1001/archpsyc.56.12.1073.
- Danielson ML, Rebecca H. Bitsko, Reem M. Ghandour, Joseph R. Holbrook, Michael D. Kogan & Stephen J. Blumberg (2018) Prevalence of Parent-Reported ADHD Diagnosis and Associated Treatment Among U.S. Children and Adolescents, 2016, *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 47:2, 199-212. DOI: [10.1080/15374416.2017.1417860](https://doi.org/10.1080/15374416.2017.1417860)
- Danielson ML, Visser SN, Chronis-Tuscano A, DuPaul GJ. A National Description of Treatment among United States Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr*. 2018 Jan;192:240-246.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.040. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29132817; PMCID: PMC5732840.
- Pelham, W. E. III, Altszuler, A. R., Merrill, B. M., Raiker, J. S., Macphee, F. L., Ramos, M., Gnagy, E. M., Greiner, A. R., Coles, E. K., Connor, C. M., Lonigan, C. J., Burger, L., Morrow, A. S., Zhao, X., Swanson, J. M., Waxmonsky, J. G., & Pelham, W. E., Jr. (2022). The effect of stimulant medication on the learning of academic curricula in children with ADHD: A randomized crossover study. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 90(5), 367–380. <https://doi.org/10.1037/ccp0000725>
- Frazier, T. W., Demaree, H. A., & Youngstrom, E. A. (2004). Meta-Analysis of Intellectual and Neuropsychological Test Performance in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychology*, 18(3), 543–555. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.3.543>
- Irene M. Loe, MD, Heidi M. Feldman, MD, PhD, Academic and Educational Outcomes of Children With ADHD, *Journal of Pediatric Psychology*, Volume 32, Issue 6, July 2007, Pages 643–654. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsl054>
- Irene M. Loe, MD, Heidi M. Feldman, MD, PhD, Academic and Educational Outcomes of Children With ADHD, *Journal of Pediatric Psychology*, Volume 32, Issue 6, July 2007, Pages 643–654. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsl054>
- Joshua M. Langberg, Brooke S. G. Molina, L. Eugene Arnold, Jeffery N. Epstein, Mekibib Altaye, Stephen P. Hinshaw, James M. Swanson, Timothy Wigal & Lily Hechtman (2011). Patterns and Predictors of Adolescent Academic Achievement and Performance in a Sample of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 40:4, 519-531, DOI: [10.1080/15374416.2011.581620](https://doi.org/10.1080/15374416.2011.581620)
- Irene M. Loe, MD, Heidi M. Feldman, MD, PhD, Academic and Educational Outcomes of Children With ADHD, *Journal of Pediatric Psychology*, Volume 32, Issue 6, July 2007, Pages 643–654. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsl054>
- Kuriyan, A.B., Pelham, W.E., Molina, B.S.G. *et al.* Young Adult Educational and Vocational Outcomes of Children Diagnosed with ADHD. *J Abnorm Child Psychol* **41**, 27–41 (2013). <https://doi.org/10.1007/s10802-012-9658-z>
- Kortekaas-Rijlaarsdam, A.F., Luman, M., Sonuga-Barke, E. *et al.* Does methylphenidate improve academic performance? A systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* **28**, 155–164 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1106-3>
- The MTA Cooperative Group. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(12):1073–1086. doi:10.1001/archpsyc.56.12.1073.
- Tamm, L., Denton, C. A., Epstein, J. N., Schatschneider, C., Taylor, H., Arnold, L. E., Bukstein, O., Anixt, J., Koshy, A., Newman, N. C., Maltinsky, J., Brinson, P., Loren, R. E. A., Prasad, M. R., Ewing-Cobbs, L., & Vaughn, A. (2017). Comparing treatments for children with ADHD and word reading difficulties: A randomized clinical trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 85(5), 434–446. <https://doi.org/10.1037/ccp0000170>
- <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/data.html>
- <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/behavior-therapy.html>
- Pelham WE, Bender ME, Caddell J, Booth S, Moorner SH. Methylphenidate and Children With Attention Deficit Disorder: Dose Effects on Classroom Academic and Social Behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(10):948–952. doi:10.1001/archpsyc.1985.01790330028003.
- Danielson ML, Visser SN, Chronis-Tuscano A, DuPaul GJ. A National Description of Treatment among United States Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr*. 2018 Jan;192:240-246.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.040. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29132817; PMCID: PMC5732840.
- Pelham III, William E., Page, Timothy F., Altszuler, Amy R., Gnagy, Elizabeth M., Molina, Brooke S. G., Pelham Jr., William E. The long-term financial outcome of children diagnosed with ADHD. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, Vol 88(2), Feb 2020, 160-171.
- https://ccf.fiu.edu/research/assets/how_to_establish_a_school_dr.pdf
- <https://www.verywellfamily.com/what-is-a-504-plan-3104706>
- <https://www2.ed.gov/parents/needs/speced/ieppguide/index.html>
- William E. Pelham Jr., Gregory A. Fabiano, James G. Waxmonsky, Andrew R. Greiner, Elizabeth M. Gnagy, William E. Pelham III, Stefany Coxe, Jessica Verley, Ira Bhatia, Katie Hart, Kathryn Karch, Evelien Konijnendijk, Katy Tresco, Inbal Nahum-Shani & Susan A. Murphy (2016) Treatment Sequencing for Childhood ADHD: A Multiple-Randomization Study of Adaptive Medication and Behavioral Interventions, *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 45:4, 396-415, DOI: 10.1080/15374416.2015.1105138
- <https://sdbp.org/adhd-guideline/cag-guidelines/>

Exceso de prescripción de metilfenidato a los niños en Francia (*Methylphenidate Is Overprescribed to Children in France*)

Serge Cannasse

Medscape, 14 de abril de 2022

<https://www.medscape.com/viewarticle/972129>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: TDAH, prescripción inadecuada, exceso de prescripción, terapia conductual, fracaso escolar, drogodependencia, conducta violenta, conducta suicida, reacciones adversas al metilfenidato

La prevalencia del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es difícil de evaluar, y el diagnóstico se basa principalmente en criterios clínicos. En 2008, un estudio francés estimó la prevalencia entre el 3,5% y el 5,6%, pero el diseño del estudio era cuestionable.

El tratamiento de elección de este trastorno consiste en el manejo educativo, social y psicoterapéutico. Según las recomendaciones, sólo si este tratamiento fracasa se puede considerar el uso de metilfenidato (MPH), el único fármaco aprobado en Francia para esta indicación.

La eficacia del fármaco a corto plazo está demostrada, pero no hay evidencia de que a largo plazo tenga algún efecto sobre el

riesgo de fracaso escolar, delincuencia y drogadicción asociados al TDAH. En cambio, sus efectos adversos son numerosos. Se han documentado ampliamente casos de nerviosismo, trastornos del sueño, dolores de cabeza, pérdida de peso, riesgo de agravamiento de las condiciones psiquiátricas y progresión hacia conductas violentas o suicidas, así como casos de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Además, el MPH está clasificado como narcótico.

Condiciones de prescripción inadecuada

Un estudio publicado en la revista francesa de neuropsiquiatría en menores, *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, investigó el proceso de prescripción de este fármaco en Francia. Los investigadores analizaron la información en poder de la Seguridad Social sobre 144.509 pacientes de entre 0 y 17 años que habían recibido al menos una prescripción entre 2010 y 2019. Los investigadores hicieron las siguientes observaciones sobre los patrones de prescripción y uso durante este período:

- Las nuevas prescripciones de MPH aumentaron un 56% por año, y el número total de prescripciones anuales aumentó un 116%. En 2019, se estimó que entre los niños de 3 a 17 años la prevalencia de uso estaba entre el 0,61% y el 0,75%. Los niños varones representaron la mayor parte de este consumo (del 82,5% al 80,8% en este periodo).
- En 2011, la mediana de la duración del consumo por parte de los niños de 6 años o más era de 5,5 años. Para el 25% de esos niños, fue de más de 8 años.
- En contra de lo que se indica en el etiquetado, algunas prescripciones se hicieron para niños menores de 6 años.
- El 25% de las prescripciones iniciales y el 50% de las renovaciones anuales no fueron emitidas por un especialista hospitalario, en violación de los requisitos reglamentarios

vigentes hasta el 13 de septiembre de 2021. En esa fecha, la Autoridad Nacional Francesa de Salud (HAS) decidió terminar con la prescripción hospitalaria inicial de MPH.

- El 84% de los niños no recibieron ninguna consulta médica en el departamento del hospital que prescribió MPH durante los 13 meses posteriores al inicio del tratamiento. Aunque la prevalencia del TDAH se ha duplicado con creces, el número de consultas en los centros médicos, psicológicos y educativos para menores (CMPP) especializados se ha reducido a menos de una cuarta parte de lo que era, es decir, ha bajado del 4,1% al 0,8%.
- La prescripción de MPH no siempre se asocia a un diagnóstico de TDAH, aunque ésta sea su única indicación.
- De los niños y adolescentes que consumen MPH, el 22,8% recibió uno o más fármacos psicotrópicos durante el año siguiente a la prescripción inicial, entre ellos se encuentran los siguientes: neurolepticos (64,5%), ansiolíticos (35,5%), antidepresivos (16,2%), antiepilépticos (11%), hipnóticos (4,8%) y antiparkinsonianos (3%). "Estas prescripciones conjuntas suelen ser fuera de indicación y no figuran entre las recomendaciones de la HAS", según los autores.
- En el caso de los niños más jóvenes de cada una de las clases (los nacidos en diciembre y no en enero), entre 2010 y 2019, hubo un aumento medio del 54% en el riesgo de ser medicado.
- En 2019, el 21,7% de los niños que recibieron MPH vivían en familias con Cobertura Sanitaria Universal o un plan similar. Sin embargo, según el Instituto Nacional de Estadística y Estudios Económicos de Francia, solo el 7,8% de la población francesa contaba con este tipo de cobertura.

La telemedicina y la prescripción de medicamentos para la salud mental

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)

Tags: telemedicina, servicios virtuales de salud mental, sobreprescripción de estimulantes, TDAH, Cerebral, Adderall, Ritalin, DEA,

Según Fierce Healthcare [1], en respuesta al aumento de la preocupación por las prescripciones que emiten las empresas de telemedicina y a que la Agencia Antidrogas de EE UU (DEA) está estrechando su vigilancia, Cerebral – una empresa que provee servicios de salud mental por telemedicina- dejará de recetar Adderall, Ritalin y otras sustancias controladas a los nuevos pacientes con TDAH. A continuación, resumimos los puntos más destacados de esa noticia.

Cerebral ha enfrentado críticas por prescribir demasiados fármacos estimulantes, y está siendo investigada por la DEA. Al parecer algunos pacientes habían creado múltiples cuentas para obtener más fármacos

A principios de esta semana, la farmacia en línea Truepill, que parecer ser la farmacia preferida de Cerebral, dijo que estaba

deteniendo temporalmente la dispensación de recetas de Adderall y otras sustancias controladas (Lista II) para tratar el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

El gobierno clasifica las sustancias de la Lista II como fármacos "con alto potencial de abuso, que pueden generar dependencia psicológica o física grave". Otras sustancias de la Lista II son OxyContin y Vicodin.

Cerebral empezó a ofrecer servicios en enero de 2020 y creció rápidamente, impulsada por el aumento de la demanda de servicios de salud mental durante la pandemia. Los cambios en la prescripción de los productos de la Lista II se harán de forma que no perjudiquen a las personas que requieren tratamiento.

Kyle Robertson, director general y fundador de Cerebral, dijo en un comunicado que la calidad clínica y la seguridad son "de gran importancia" para la empresa, pero decidió retirar las prescripciones de estimulantes "en base a la retroalimentación que ha recibido recientemente de las partes interesadas".

El Wall Street Journal informó en marzo que algunos médicos que trabajaban en empresas emergentes como Cerebral y Done Health se sentían presionados para recetar estimulantes como Adderall, a pesar de que, en su opinión, las evaluaciones de 30 minutos que les permite la empresa no son lo suficientemente comprensivas para diagnosticar adecuadamente el TDAH. Según el WSJ, algunas de las farmacias más grandes del país han bloqueado o retrasado las recetas escritas por los médicos de las empresas de telemedicina que surgieron para tratar el TDAH.

Matthew Truebe, ex vicepresidente de productos e ingeniería de Cerebral alega en una demanda laboral que fue despedido de la empresa tras quejarse de que era demasiado rápida para recetar estimulantes potentes. Truebe también afirma que la dirección de Cerebral ignoró las graves preocupaciones que le había planteado. Por ejemplo, comunicó a sus superiores que había encontrado más de 2.000 direcciones duplicadas en la base de datos de pacientes, lo que sugería que los clientes estaban creando varias cuentas para obtener más medicamentos.

En respuesta, Robertson – director y fundador de la empresa- escribió en una declaración publicada en el sitio web de Cerebral: "Cerebral no incentiva ni se centra en el tratamiento de un trastorno específico. Cerebral no solicita a sus médicos que emitan un número determinado de prescripciones. Cerebral no reprende a un clínico por no recetar, siempre y cuando lo haga de forma clínicamente segura, guiado por guías clínicas basadas en la evidencia y con documentación clara y adecuada".

La empresa dijo que había tomado medidas para corregir los problemas identificados, incluyendo cambios en el liderazgo de la empresa.

Documento Fuente

1. Landi, H. Cerebral stops prescribing Adderall for new ADHD patients as reports of DEA investigation surface. Fierce Healthcare, 4 de mayo de 2022 <https://www.fiercehealthcare.com/health-tech/truepill-cerebral-stop-prescribing-adderall-new-adhd-patients-amid-reports-mental>

El Cannabis Medicinal

El tratamiento con cannabidiol no es efectivo para el dolor artrítico (*Cannabidiol Treatment Is Ineffective for Arthritic Pain*) *Worst Pills, Best Pills Newsletter marzo 2022*

Traducido por Alejandro Catanzariti, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)*

Tags: marihuana, THC, cannabinoideos, Epidiolex, epilepsia infantil, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, esclerosis tuberosa, osteoartritis, la artritis psoriásica

El potencial medicinal de la planta de *Cannabis sativa* - comúnmente conocida como marihuana- y las más de 100 sustancias químicas activas que produce (conocidas colectivamente como cannabinoideos) han generado una intensa controversia científica y política durante décadas [1, 2,] El cannabidiol es una sustancia química que se encuentra en el cannabis. A diferencia del tetrahidrocannabinol (THC), la principal sustancia química que altera la mente en la marihuana, el cannabidiol por sí mismo no tiene propiedades gratificantes que produzcan un "subidón" [3].

La FDA sólo ha aprobado una forma purificada de cannabidiol, la solución oral de venta bajo receta Epidiolex, para tratar las convulsiones asociadas a tres formas raras y graves de epilepsia infantil (síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet y esclerosis tuberosa) [4].

A pesar de la sugerencia de que los cannabinoideos, incluido el cannabidiol, pueden tener efectos analgésicos o antiinflamatorios, las pruebas existentes hasta el momento ha llevado a expertos internacionales a concluir que estas sustancias no se deben recomendar para el tratamiento del dolor [5, 6] Los resultados de un ensayo clínico aleatorio realizado en Dinamarca y publicado en línea en la revista Pain en agosto de 2021 refuerzan esa conclusión al demostrar que el cannabidiol es ineficaz como tratamiento para el dolor de la artritis.

Antecedentes en artritis

La artritis, que significa literalmente inflamación de las articulaciones, es un término general para más de 100

enfermedades diferentes que afectan a las articulaciones y a los tejidos que las rodean [7]. Dependiendo del tipo de artritis, los síntomas pueden incluir dolor, sensibilidad, enrojecimiento, hinchazón y rigidez de las articulaciones; deterioro de la movilidad; fiebre; pérdida de peso; problemas respiratorios; y erupciones o picores, entre otros [8].

Entre las formas más comunes de artritis se encuentran la osteoartritis (descomposición de los tejidos en las articulaciones de las manos, las rodillas, las caderas, el cuello o la parte baja de la espalda, normalmente relacionada con el envejecimiento o con una lesión previa), la artritis reumatoide (una enfermedad autoinmune que ataca principalmente a las articulaciones) y la artritis psoriásica (relacionada con la psoriasis, una enfermedad autoinmune que también provoca manchas rojas y blancas escamosas en la piel).

Estimaciones recientes indican que 59 millones de adultos estadounidenses padecen algún tipo de artritis, y más de un tercio de ellos limitan sus actividades habituales a causa de dicha enfermedad [9]. La osteoartritis es la forma más frecuente de artritis, ya que se calcula que afecta a 33 millones de adultos estadounidenses [10]. La artritis reumatoide y la artritis psoriásica son mucho menos frecuentes que la osteoartritis, ya que afectan aproximadamente a 5 de cada 1.000 adultos y a 1 ó 2 de cada 1.000 personas, respectivamente [11,12].

Uno de los objetivos del tratamiento de la artritis es minimizar el dolor y las molestias que acompañan a estas enfermedades. En consecuencia, el tratamiento de primera línea para estas dolencias consiste en enfoques no farmacológicos como la pérdida de peso (para aliviar la presión de las articulaciones inflamadas), ejercicios (incluyendo las terapias físicas y ocupacionales), el uso de aparatos ortopédicos para las

articulaciones u otros dispositivos de asistencia como los bastones y, si es necesario, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos u orales [13,14]. La artritis reumatoide y la psoriásica suelen requerir además un tratamiento con fármacos inmunosupresores antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

El ensayo del cannabidiol[15]

En un único centro hospitalario universitario danés, 136 pacientes adultos con osteoartritis de la mano o con artritis psoriásica que experimentaban al menos un dolor moderado a pesar de recibir otro tratamiento fueron aleatorizados para recibir cannabidiol oral (70 pacientes) o un placebo (66 pacientes) durante 12 semanas. La inscripción en el ensayo tuvo lugar entre noviembre de 2018 y septiembre de 2020. La dosis oral diaria inicial de cannabidiol fue de 10 miligramos (mg) una vez al día durante dos semanas, y luego 10 mg dos o tres veces al día. Se instó a los sujetos a continuar con sus medicamentos analgésicos habituales, los que utilizaban antes de inscribirse en el estudio.

El resultado primario fue el dolor reportado por el paciente, basado en una escala establecida de 0 a 100, en la que 100 correspondía al peor dolor imaginable, durante las 24 horas previas al final del período de estudio de 12 semanas. Para ser incluido en el ensayo, el dolor notificado debía ser de al menos 30 en esta escala de 100 puntos.

Otros resultados evaluados fueron la calidad del sueño, la depresión, la ansiedad y las puntuaciones de catastrofismo del dolor, también autoinformadas por los pacientes. La "catastrofización del dolor" se produce cuando un individuo rumia, magnifica o se desespera frente al dolor que puede experimentar o anticipar [16]. Estos resultados adicionales se incluyeron porque los pacientes con dolor crónico suelen experimentar mala calidad del sueño, depresión y ansiedad.

La edad media de los sujetos era de 62 años, el 65% eran mujeres y el 57% tenían artrosis de mano. La puntuación media del dolor al inicio del ensayo en todos los sujetos fue de 52 para el grupo de cannabidiol y de 61 para el grupo placebo.

Tras 12 semanas de tratamiento, los sujetos del grupo de cannabidiol y del grupo de placebo informaron reducciones casi idénticas del nivel de dolor en la escala de 100 puntos, lo que equivale a una disminución media de 11,7 puntos para el grupo de cannabidiol y una disminución de 11,5 puntos para el grupo placebo. Al resumirlo utilizando un indicador alternativo de la mejora del dolor, al final del ensayo sólo el 22% de los sujetos del grupo de cannabidiol y el 21% de los sujetos del grupo de placebo experimentaron una reducción de al menos 30 puntos en la escala de dolor, y esta diferencia del 1% entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa.

Los investigadores tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de cannabidiol y de placebo en las medidas de calidad del sueño, depresión, ansiedad o puntuaciones de catastrofismo del dolor a las 12 semanas.

Por último, los investigadores señalaron que, aunque no encontraron efectos adversos asociados con el uso de cannabidiol, su ensayo no fue lo suficientemente grande como

para detectar eventos adversos poco frecuentes. Los ensayos clínicos anteriores, especialmente los de epilepsia, en los que se combinaron otros medicamentos anticonvulsivos con cannabidiol en dosis superiores a 300 mg al día, descubrieron que el uso de cannabidiol se asociaba a una disminución del apetito, diarrea, sedación y somnolencia.

Los investigadores concluyeron que su ensayo era el primer gran ensayo aleatorio controlado con placebo para evaluar el efecto del cannabidiol en el dolor crónico de intensidad moderada o mayor. Además, concluyeron que su ensayo no encontró pruebas de que el cannabidiol fuera eficaz para tratar el dolor por osteoartritis o artritis psoriásica.

Lo que puede hacer

No utilice el cannabidiol para tratar el dolor asociado a la osteoartritis, la artritis psoriásica o cualquier otra forma de dolor crónico. En su lugar, utilice primero intervenciones no farmacológicas como la pérdida de peso, el ejercicio y los aparatos ortopédicos para las articulaciones. Si estos métodos no proporcionan un alivio suficiente, pruebe a utilizar un AINE tópico u oral para aliviar el dolor. Si la adición de AINE no consigue aliviar el dolor, consulte a su médico sobre otros métodos para controlar el dolor. En el caso de la artritis psoriásica, es posible que deba consultar con su médico sobre el uso de DMARDs (por ejemplo, metotrexato [Otrexup, Rasuvo, Reditrex, Trexall, Xatmep], adalimumab [Abrilada, Amjevita, Cyltezo, Hadlima, Hulio, Humira, Hyrimoz, Yusimry], e infliximab [Avsola, Inflectra, Ixifi, Remicade, Renflexis]) para aliviar su dolor y otros síntomas específicos de esa enfermedad autoinmune.

Referencias

1. National Center for Complementary and Integrative Medicine. National Institutes of Health. Cannabis (marijuana) and cannabinoids: what you need to know. November 2019. <https://www.nccih.nih.gov/health/cannabis-marijuana-and-cannabinoids-what-you-need-to-know>. Accessed January 7, 2022.
2. National Institute on Drug Abuse. Marijuana Research Report. July 2020. <https://www.drugabuse.gov/download/1380/marijuana-research-report.pdf>. Accessed January 7, 2022.
3. Harvard Health Publishing. Cannabidiol (CBD) — what we know and what we don't. August 27, 2019. <https://www.health.harvard.edu/blog/cannabidiol-cbd-what-we-know-and-what-we-dont-2018082414476>. Accessed January 7, 2022.
4. Greenwich Biosciences, Inc. Label: cannabidiol (EPIDIOLEX). September 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210365s012s013bl.pdf. Accessed January 7, 2022.
5. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 2021;162(7, Suppl 1):S45-S66.
6. Rice ASC, Belton J, Arendt Nielsen L. Presenting the outputs of the IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia. *Pain*. 2021;162(7, Suppl 1):S3-S4.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Fast facts about arthritis. October 12, 2021. <https://www.cdc.gov/arthritis/basics/arthritis-fast-facts.html>. Accessed January 7, 2022.
8. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease. Arthritis basics. April 2017. <https://www.niams.nih.gov/health-topics/arthritis>. Accessed January 7, 2022.

9. Center for Disease Control and Prevention. Fast facts about arthritis. October 12, 2021. <https://www.cdc.gov/arthritis/basics/arthritis-fast-facts.html>. Accessed January 7, 2022.
10. Center for Disease control and Prevention. Osteoarthritis (OA). July 27, 2020. <https://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm>. Accessed January 7, 2022.
11. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatol Int*. 2017;37(9):1551-1557.
12. Gladman DD, Ritchlin C. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. *UpToDate*. May 1, 2020.
13. Gladman DD, Ritchlin C. Treatment of psoriatic arthritis. *UpToDate*. November 20, 2020.
14. Deveza LA. Overview of management of osteoarthritis. *UpToDate*. March 24, 2021.
15. Vela J, Dreyer L, Petersen KK, et al. Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Pain*. 2021 Aug 27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002466. Epub ahead of print.
16. Petrini L, Arendt-Nielsen L. Understanding pain catastrophizing: putting pieces together. *Front Psychol*. 2020;11:603420.

Cannabidiol en epilepsia resistente a fármacos

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (Conetec)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 17

Ministerio de Salud de Argentina, Abril de 2022

<https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-17-cbd-epilepsia-resistente-farmacos.pdf>

Resumen Ejecutivo

La epilepsia resistente a fármacos es un problema de salud relevante, dada la prevalencia esperada, la afectación de la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, los costos sanitarios y sociales. Las encefalopatías epilépticas se asocian a un deterioro neurológico progresivo y riesgo de muerte súbita en la medida que las crisis no son controladas. Existen más de 22 medicamentos anticrisis comercializados en Argentina, pero pese a esto, se estima que un porcentaje considerable de algunos síndromes epilépticos no logran controlar su enfermedad. Se define epilepsia resistente a fármacos cuando no se logra el control de la enfermedad pese al uso adecuado de dos o más medicamentos anticrisis en dosis y tiempo adecuados. El Cannabidiol (CBD) es un fármaco que posee efectos antiepilépticos por mecanismos no del todo aclarados, no posee efectos psicoactivos ni se encuentra dentro del listado de estupefacientes. Formas farmacéuticas de CBD de administración oral fueron autorizadas por agencias regulatorias en Estados Unidos, Europa, Brasil y Argentina para tratamiento de ciertos síndromes epilépticos.

El objetivo general del presente informe es evaluar la eficacia y seguridad de CBD en epilepsia resistente a fármacos, así como su impacto en los presupuestos sanitarios, en la equidad y en la salud pública. Se realizó un informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria a cargo de un equipo multidisciplinario, donde se consultaron Sociedades médicas especialistas en epilepsia y Asociaciones de pacientes con epilepsia y sus familiares.

No se hallaron estudios que comparen CBD con otros medicamentos anticrisis. Se halló evidencia de moderada certeza que compara CBD frente a placebo, donde la mayoría de los participantes en los estudios eran pediátricos. La misma concluye que CBD probablemente mejore desenlaces relevantes como la reducción en el número de crisis diarias y en la reducción del 50% del número de crisis respecto a placebo, cuando es administrado como terapia complementaria sumado al esquema terapéutico en pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de Dravet y Complejo Esclerosis Tuberosa en mayores de dos años de edad. Sin embargo, no se observaron beneficios para la reducción de la incidencia del status epilepticus, la mortalidad, ni mejoras en la calidad de vida. El empleo de CBD se asoció con un incremento significativo en el riesgo de eventos

adversos totales, eventos adversos gastrointestinales, eventos adversos serios y suspensión del tratamiento.

La mayoría de las políticas de cobertura de países de altos ingresos dan financiamiento para CBD en estos síndromes, pero existen excepciones y limitaciones en sus indicaciones, grupos etarios y número de medicamentos anticrisis que deben haber recibido previamente. También hay indicaciones de suspenderlo si no logra una reducción clínicamente significativa de las crisis en los primeros seis meses de tratamiento. El fármaco no es cubierto por la mayoría de los países latinoamericanos relevados, incluyendo Brasil, Uruguay y Chile.

El costo del tratamiento con CBD en nuestro país representaría anualmente un costo ARS 304.758,58 pesos (USD 2.895,58) para un paciente pediátrico estándar y ARS 886.570,40 (USD 8.423,47) para un paciente adulto estándar. Esto representa un incremento porcentual del 7.140% comparado con el tratamiento con dosis diaria definida de fenobarbital, de 4.001% comparado con felbamato, del 1.119% comparado con ácido valproico y del 620% comparado con lamotrigina. No hay información epidemiológica local, pero las extrapolaciones a partir de estudios de otros países permiten estimar que en Argentina habría entre 2.761 y 11.593 personas con alguno de los Síndromes (Lennox-Gastaut, Dravet y CET), mientras que 69.352 personas tendrían epilepsia resistente a fármacos. El impacto presupuestario de cubrir CBD comparado con topiramato, levetiracetam o lamotrigina para todos los pacientes de Argentina con alguno de los tres síndromes representaría un importante incremento en el gasto, superando los umbrales definidos por la CONETEC.

La Mesa Técnica de manera global concluyó que con evidencia de baja certeza, el CBD sumado a cuidado estándar en adultos y pediátricos con epilepsia (síndrome de Dravet, Lennox-Gastaut y Complejo Esclerosis Tuberosa) resistente a fármacos en comparación al agregado de placebo, tendría pág. 4 beneficios y riesgos moderados sobre los desenlaces seleccionados. La incorporación de CBD respecto a placebo en la indicación evaluada conllevaría a un gasto extenso proveniente de una evaluación económica de baja certeza.

Finalmente, se concluyó que la incorporación de esta tecnología favorecería probablemente la equidad y que el impacto en la

salud pública sería probablemente negativo. La Mesa de Recomendación definió brindar cobertura condicional sujeta a aspectos clínicos y económicos específicos.

Uso terapéutico del cannabis: Riesgos, beneficios y legalidad (*Therapeutic Use of Cannabis: Risks, Benefits, Legality*)
Bankhead, C

MedPage Today, 29 de junio de 2022

<https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/aanp/99508>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: náuseas por la quimioterapia, anorexia del Sida, dolor crónico, espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple, trastornos epilépticos, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet

El aumento de la disponibilidad y el uso de cannabis desafían el conocimiento de los médicos.

A medida que aumenta el número de pacientes que quieren usar productos de cannabis para aliviar el dolor y para otras indicaciones, los médicos tienen que mejorar sus conocimientos sobre los diferentes productos, sus riesgos y beneficios, para poder hacer recomendaciones que guíen su uso seguro y eficaz, dijo un médico de atención primaria que se dedica al tratamiento del dolor.

Hasta el 80% de los pacientes que desean usar cannabis medicinal lo quieren para tratar el dolor, y alrededor del 40% de los consumidores de opiáceos de acción prolongada también consumen cannabis. Sin embargo, muchos médicos no están preparados para gestionar estos productos. Una encuesta reciente entre residentes y post-residentes (fellows) de medicina mostró que el 90% no se sentía preparado para recetar cannabis, sólo un tercio expresaba confianza en su capacidad para responder a las preguntas de los pacientes sobre el cannabis, y menos del 10% de los programas de medicina incluían contenidos clínicos sobre el cannabis en sus planes de estudio.

"Aunque no lo recetemos, queremos responder a las preguntas", dijo Megan Filoramo, APRN-C, de Altair Health en Morristown, Nueva Jersey, durante la reunión de la Asociación Americana de Enfermeras Profesionales. "Yo trabajo en el tratamiento del dolor y estoy continuamente respondiendo preguntas. Ciertamente los remito a las personas adecuadas, pero quiero tener algo de conocimiento para evaluar si creo que necesitan volver preguntar a las personas idóneas".

El cannabis se ha asociado a varios beneficios potenciales, como la disminución del dolor, la reducción de la dependencia a otros medicamentos, la mejora funcional, la mejora del sueño y la disminución de la espasticidad. Un estudio reciente demostró una reducción del 64% en el uso autoinformado de opiáceos cuando se asociaban al consumo de cannabis, causando menos efectos secundarios y reacciones adversas y mejor calidad de vida. Otros investigadores han documentado una disminución en el uso de antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo y benzodiacepinas en asociación con el consumo de cannabis, dijo Filoramo.

La ciencia de los cannabinoides

Los cannabinoides favorecen la liberación de los neurotransmisores que intervienen en la regulación del sueño, el estado de ánimo, la percepción del dolor, el apetito y la memoria, continuó. Estas sustancias existen de forma endógena y se pueden producir a partir de plantas y sintetizar químicamente. Los fitocannabinoides (derivados de las plantas) incluyen el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). Más recientemente, el THC delta-8 ha empezado a estar disponible y tiene efectos principalmente psicógenos.

Dos receptores cannabinoides (CB1 y CB2) explican sus diversos efectos biológicos. El CB1 se encuentra principalmente en el sistema nervioso central y periférico, el corazón, los pulmones, las suprarrenales, los riñones, el páncreas, los testículos, el hígado, el colon y la próstata. Este receptor ayuda a mitigar la ansiedad, el estrés, el dolor y la inflamación, la depresión, los trastornos postraumáticos, los síntomas de la esclerosis múltiple (EM) y los síntomas de otros trastornos neurodegenerativos.

El CB2 se encuentra en el cerebro, el sistema nervioso periférico, las células inmunitarias periféricas, los pulmones, el útero, las neuronas del tronco cerebral y la microglía. El receptor está implicado en la mitigación de la inflamación, los trastornos mentales y los problemas neurológicos.

"Observaré que hay muy pocos receptores en el tronco cerebral o en el sistema cardiorrespiratorio", dijo Filoramo. "Esto significa que no tendrá una sobredosis [de cannabinoides] al combinarlos con opiáceos. No estoy diciendo que todo el mundo deba mezclar todo y tomar un cóctel. La cuestión es que puede que se maree, que tenga problemas de equilibrio, pero no va a dejar de respirar".

Beneficios y riesgos

Al cannabis se le han atribuido una larga lista de posibles beneficios para la salud, pero sólo existen pruebas sólidas de su utilidad para las siguientes situaciones:

- Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia
- Anorexia del Sida
- Dolor crónico
- Espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple
- Trastornos epilépticos por síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet, para los que está aprobado el Epidiolex, un producto de CBD

Filoramo mostró una lista de otras dos docenas de trastornos para los que hay casos anecdóticos de beneficio, que van desde el síndrome de Sjögren hasta la psoriasis y la colitis ulcerosa.

El uso médico de los productos del cannabis no está exento de riesgos, advirtió. Varios "obstáculos de seguridad" pueden complicar la toma de decisiones y el uso del cannabis:

- La falta de estandarización de los productos
- La amplia gama de terminología y jerga
- Variación en los requisitos de envasado que han impuesto las autoridades reguladoras
- La creencia de los pacientes de que "natural" significa "seguro"
- La falta de conocimiento entre muchos proveedores sobre los productos de cannabis, lo que limita la capacidad de evaluar la calidad y seguridad del producto

Los riesgos reales y potenciales incluyen las interacciones entre medicamentos, el riesgo de contaminación del producto, los efectos secundarios y la preocupación por una posible asociación con el cáncer. Tanto el THC como el CBD se metabolizan a través de la vía del citocromo P450 (CYP450), al igual que la mayoría de los productos farmacéuticos, lo que genera un riesgo de interacción con los medicamentos, dijo Filoramo. Al utilizar una vía metabólica frecuente, los productos del cannabis pueden afectar los niveles de opioides y la analgesia.

"Eso no significa que la gente no pueda tomarlo", dijo. "Si dejáramos que la gente tomara sólo un medicamento que se metaboliza por sistema del citocromo P450, tendríamos mucha menos polifarmacia, pero también tendríamos muchos menos pacientes. Es importante recordar que hay que sopesar el beneficio y el riesgo para cada paciente".

El consumo crónico o intenso de cannabis conlleva un riesgo de adicción o dependencia en forma de trastorno por consumo de cannabis. El DSM-5 describe este trastorno como un "patrón problemático de consumo de cannabis que produce un deterioro o malestar clínicamente significativo" asociado con al menos dos condiciones o circunstancias de una lista de 11 posibilidades, cada una de las cuales refleja un mayor consumo y una disfunción que acaba generando tolerancia y abstinencia.

En general, los estudios sobre el consumo de cannabis y el riesgo de cáncer no han revelado ninguna asociación. La única excepción es el cáncer testicular de células germinales no seminomatoso. Una revisión de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina reveló "pruebas modestas" de asociación entre el consumo de cannabis y ese subtipo de cáncer testicular.

Poblaciones especiales

Los pacientes inmunodeprimidos tienen un mayor riesgo de infección si consumen productos de cannabis contaminados. El CBD también podría interactuar con el inhibidor de la calcineurina, el tacrolimus. Las pruebas preliminares sugieren que el THC puede inhibir la proliferación de linfocitos y suprimir

la actividad de las células T CD8+ y de los linfocitos T citotóxicos. En teoría, el CBD y el THC podrían interferir en la inmunoterapia contra el cáncer, pero no se han realizado estudios formales sobre la interacción de los fármacos, dijo Filoramo.

La evidencia relacionada con los efectos adversos en los adolescentes es más convincente. Los estudios han relacionado el consumo de cannabis en la adolescencia con deficiencias de aprendizaje. Otros estudios mostraron que los adultos que consumieron cannabis en la adolescencia tenían una función cognitiva deteriorada relacionada con el estado de alerta y la conciencia de sí mismos, así como un deterioro del aprendizaje y de la memoria.

"Si tienes a un paciente adolescente con un diagnóstico médico y no está bien, quizá la relación riesgo/beneficio sea favorable", dijo Filoramo. "Pero en general, no es ideal para los adolescentes o para los adultos que consumieron cannabis en la adolescencia".

El consumo de cannabis por poblaciones vulnerables también conlleva ciertos riesgos. Se ha demostrado que en los pacientes con trastorno bipolar, el consumo de cannabis se asocia de forma significativa con la exacerbación o la aparición de episodios maníacos. Las concentraciones elevadas de THC pueden aumentar la frecuencia de convulsiones en las personas con antecedentes de convulsiones. Los pacientes con enfermedades hepáticas o renales graves deben utilizar el cannabis con precaución debido a los posibles efectos adversos relacionados con el metabolismo de los cannabinoides. El cannabis también se debe utilizar con precaución en pacientes con tendencias suicidas, aunque los datos sobre esta cuestión son contradictorios.

Los estudios han identificado varios riesgos relacionados con la fertilidad y el embarazo, como el fracaso en la implantación del embrión, la alteración de la espermatogénesis, el riesgo de defectos de nacimiento con el consumo de cannabis durante el embarazo y el bajo peso al nacer. Además, el THC se segrega en la leche materna a niveles detectables hasta seis días después del consumo de cannabis.

Los médicos y los pacientes se deben informar sobre los fabricantes y distribuidores de productos de cannabis para determinar el contenido y la seguridad de los productos, dijo Filoramo. Hay que informarse en los sitios web de las empresas, buscar reseñas, leer detenidamente las etiquetas de los envases y buscar información sobre el tipo de producto y su procedencia.

La situación legal y reglamentaria del cannabis varía de un estado a otro y sigue cambiando. Filoramo señaló que Nueva Jersey legalizó el cannabis para uso médico hace unos años, pero hace poco lo legalizó para uso recreacional. Tanto los médicos como los pacientes deberían enterarse de la legalidad de la venta y uso de cannabis.

Prescripción Apropriada

Un experto de Public Citizen insta a no aprobar el tramadol intravenoso para el alivio del dolor

(Public Citizen Expert Urges Against Approval of Intravenous Tramadol for Pain Relief)

Public Citizen, 15 de febrero de 2021

<https://www.citizen.org/news/public-citizen-expert-urges-against-approval-of-intravenous-tramadol-for-pain-relief/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)*

Tags: opiáceo, depresión respiratoria, analgésico, tratamiento del dolor agudo, comité asesor de la FDA, opioide, dependencia de medicamentos, genera dependencia de medicamentos, farmacodependencia

El Comité Consultivo de Productos Anestésicos y Analgésicos de la FDA y el Comité Consultivo de Seguridad y Gestión de Riesgos de los Medicamentos se reúnen hoy para considerar la aprobación, por primera vez, de la administración intravenosa (IV) de tramadol, un opioide muy utilizado pero mal regulado, que se utilizará para tratar el dolor agudo en los servicios de salud con supervisión médica, como un hospital o una clínica, después de una cirugía o en la consulta de un médico. El Dr. Sidney Wolfe, asesor principal del Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen, declaró ante la comisión que este tratamiento no se debería aprobar.

La agencia ha rechazado previamente el fármaco, pero ha permitido que su fabricante, Avenue Therapeutics, presente sus argumentos en defensa de su aprobación ante los comités asesores, a pesar de los graves problemas detectados en los ensayos clínicos.

La dosis de tramadol por vía intravenosa tarda una media de 106 minutos en aliviar el dolor de forma significativa después de la intervención quirúrgica, en comparación con los 42 minutos de la morfina por vía intravenosa. Por ello, la FDA sugiere que un analgésico intravenoso ideal para tratar el dolor agudo debería tener un inicio relativamente rápido del alivio del dolor, especialmente cuando se trata de un opioide intravenoso, dados los conocidos problemas de seguridad por depresión respiratoria,

mala utilización, abuso, adicción y muerte que generalmente se asocian al uso de opioides.

El aumento de la incidencia de la deficiencia respiratoria con la administración de tramadol por vía intravenosa fue motivo de preocupación clínica porque estos acontecimientos adversos, si no se tratan con prontitud, pueden provocar lesiones cerebrales y la muerte. Desde el punto de vista de la seguridad respiratoria, el tramadol IV no parece mejor y, con los regímenes de dosificación que se han estudiado, es potencialmente peor que la morfina IV.

"Dado que el tramadol IV no aporta beneficios únicos, sino riesgos únicos, el comité asesor debería votar unánimemente en contra de su aprobación", dijo el Dr. Wolfe.

Puede leer el testimonio del Dr. Wolfe en este enlace.

<https://mail.google.com/mail/u/0/?tab=rm&ogbl#label/BF+25.3/WhctKkXPfkTMKsnXMpKhVcMkcLDTTSCWJCWxxmSRPRFDkngNjPQBsvcpMXHsGcpLtsDsZRV>

Nota de Salud y Fármacos. La comité asesor de la FDA rechazó la aprobación del tramadol endovenoso en marza (14 votos contra 8) por considerar que la agencia no había demostrado que sus beneficios superaran los riesgos

<https://www.pharmacypracticenews.com/Online-First/Article/03-22/FDA-Committees-Recommend-Against-IV-Tramadol-Approval-for-Severe-Acute-Pain/66442#:~:text=Tramadol%20is%20available%20in%20liquid,their%20advice%20in%20most%20cases>

Interrupción de tramadol después del uso prolongado

Rev Prescrire 2022; 31 (235): 77

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)*

Tags: opioide, opiáceo, deprescribir, síndrome de abstinencia, buprenorfina, metadona

- Ofrezca apoyo, junto con reducciones graduales de la dosis o sustitúyalo por otros medicamentos.

Tramadol es un analgésico opioide que también actúa como serotoninérgico y noradrenérgico. Conlleva un riesgo de dependencia y de padecer síntomas de abstinencia cuando se suspende su uso.

Si los pacientes lo han estado tomando durante mucho tiempo, ¿cómo se puede disminuir el riesgo de padecer síntomas de abstinencia cuando se suspende *tramadol*? Para responder esta pregunta, realizamos una revisión de la información disponible procedente de evaluaciones, utilizando la metodología habitual de *Prescrire*.

Para interrumpir con éxito el uso prolongado de *tramadol*, es crucial motivar al paciente; es conveniente planificar un programa de apoyo para gestionar la abstinencia y ofrecerle ayuda. Cuando los pacientes que usan *tramadol* como analgésico lo dejan de tomar, se debería anticipar un efecto de rebote, que se caracteriza por un aumento del dolor.

Las estrategias para gestionar la abstinencia que se han propuesto consisten en una reducción gradual de la dosis de *tramadol* o, en algunos casos, su sustitución por otro opioide que no tenga los efectos no opioides de *tramadol*, como la *buprenorfina* o *metadona*. Al no contar con datos sólidos de evaluaciones, estas estrategias se basan principalmente en la experiencia de los profesionales de la salud y de los pacientes.

La reducción de la dosis diaria se hace progresivamente, alrededor de un 10% cada una a cuatro semanas, dependiendo de

los síntomas que experimenta el paciente. La solución oral permite ajustar la dosis fácilmente, pero el uso del frasco cuentagotas también conlleva el riesgo de errores en la administración. Cuando se está retirando este medicamento, es preferible no recurrir a medicamentos que también puedan causar dependencia, por ejemplo, otros opioides analgésicos como *codeína* u *opio*, o una benzodiazepina.

Sin embargo, ofrecer *buprenorfina* o *metadona* como sustituto de *tramadol* puede lograr que el paciente tome conciencia de su dependencia de los opioides. Por lo tanto, esto se debería hacer en un entorno terapéutico, donde pueda recibir el apoyo de un equipo de especialistas en adicciones. El objetivo principal de

este método es controlar el consumo de opioides y reducir los efectos de *tramadol*. La *buprenorfina* suele ser suficiente cuando el tratamiento del dolor no es el objetivo principal. Cuando se busca una acción analgésica más potente, se puede optar por *metadona*, teniendo en cuenta el riesgo de sobredosis y de interacciones farmacológicas.

En la práctica, sin importar qué estrategia se elija para interrumpir este medicamento, se deberían planear estrategias para el alivio del dolor y así prevenir el uso no controlado de *tramadol* u otro analgésico opioide.

El Alzheimer y el aducanumab (Aduhelm)

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)

Tags: placas de amiloide, deterioro cognitivo, edema cerebral, donepezilo, rivastigmina, capacidad cognitiva

Los Drs. Woloshin y Kesselheim han publicado un artículo sobre el aducanumab (Aduhelm) para tratar el Alzheimer [1], a continuación, resumimos los puntos más importantes.

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se basa en evaluaciones que incluyen pruebas de memoria, resolución de problemas, atención y habilidades lingüísticas. El ejercicio, las actividades que estimulan el cerebro y la terapia ocupacional/conductual pueden ayudar a controlar su progresión.

El donepezilo y la rivastigmina pueden ralentizar ligeramente la progresión de los síntomas en las personas con enfermedad leve. La evidencia sobre sus efectos a largo plazo en el pensamiento, el comportamiento o la vida independiente son insuficientes. No hay ningún tratamiento que revierta la enfermedad de Alzheimer.

La FDA ha aprobado recientemente el aducanumab (Aduhelm) para las personas con síntomas leves de la enfermedad de Alzheimer. Este producto reduce la placa amiloide del cerebro (depósitos de proteínas), sin embargo, la reducción de la placa no es un marcador fiable de la función cognitiva. No todas las personas con placa padecen o padecerán la enfermedad de Alzheimer, y otros medicamentos que reducen la placa no han aportado un beneficio significativo para los pacientes.

Dos ensayos clínicos probaron el aducanumab. Cuando se analizaron conjuntamente, no mostraron ningún cambio en la memoria, el aprendizaje, el razonamiento o el funcionamiento frente al placebo. En los análisis por separado, un ensayo mostró un empeoramiento ligeramente menor en estas medidas en los pacientes que recibieron el fármaco frente al placebo. Estos cambios podrían ser imperceptibles para los familiares.

En los ensayos, el 41% de los pacientes experimentó hinchazón o hemorragia cerebral. Aunque la mayoría de los casos fueron leves y respondieron a una reducción de la dosis, entre el 1% y el 2% de los pacientes requirieron hospitalización o sufrieron un deterioro duradero. Se está investigando un caso de muerte.

El aducanumab se administra en infusiones intravenosas mensuales en una clínica o en la consulta del médico. Se desconoce la duración ideal del tratamiento. Los pacientes deben someterse a escáneres cerebrales antes del tratamiento y después de 6 y 12 meses para controlar la inflamación y la hemorragia cerebrales, y la aparición de nuevos síntomas.

La FDA ha exigido que se complete otro ensayo antes de 2030 para decidir si el aducanumab aporta un beneficio significativo para los pacientes

Documento Fuente:

1. Woloshin S, Kesselheim AS, What to Know About the Alzheimer Drug Aducanumab (Aduhelm). JAMA Intern Med. 6 de junio de 2022. doi:10.1001/jamainternmed.2022.1039

Viscosuplementación para la artrosis de rodilla: revisión sistemática y metaanálisis

(*Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis*)

Pereira T V, Jüni P, Saadat P, Xing D, Yao L, Bobos P et al.

BMJ 2022; 378 :e069722 doi:10.1136/bmj-2022-069722

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)*

Tags: osteoartritis, artritis de rodilla, tratamiento del dolor artrítico, función articular

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad de la viscosuplementación en los pacientes con osteoartritis de rodilla en el dolor y la funcionalidad.

Diseño: Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos aleatorios.

Fuentes de datos: Se realizaron búsquedas en las bases de datos Medline, Embase y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) desde su inicio hasta el 11 de

septiembre de 2021. Se identificaron ensayos no publicados en la literatura gris y en los registros de ensayos.

Criterios de elegibilidad para la selección de estudios:

Ensayos aleatorios que comparan la viscosuplementación con placebo o ninguna intervención en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla.

Medidas principales de resultado: La medida de resultado primaria preespecificada fue la intensidad del dolor. Los resultados secundarios fueron la función y los eventos adversos graves. Se utilizaron diferencias de medias estandarizadas (DME) para analizar los cambios en el dolor y la funcionalidad. La diferencia mínima clínicamente importante preespecificada entre los grupos era de -0,37 DME. Los eventos adversos graves se analizaron como riesgos relativos.

Métodos: Dos revisores obtuvieron de forma independiente los datos relevantes y evaluaron el riesgo de sesgo de los ensayos utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo. El análisis principal predefinido se basó sólo en ensayos grandes, controlados con placebo, con ≥ 100 participantes por grupo. Para obtener el resumen de los resultados se hizo un metaanálisis de efectos aleatorios. También se realizó un metaanálisis acumulativo y un análisis secuencial de ensayos con un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: 169 ensayos proporcionaron datos sobre 21.163 participantes que se habían aleatorizado. Se detectó evidencia de efectos reducidos y sesgos de publicación para el dolor y la funcionalidad (pruebas de Egger con $P < 0,001$ y gráficos de embudo asimétricos). Veinticuatro ensayos grandes, controlados

con placebo (8.997 participantes asignados al azar) se incluyeron en el análisis principal del dolor e indicaron que la viscosuplementación se asoció con una pequeña reducción de la intensidad del dolor en comparación con el placebo (DME -0,08; intervalo de confianza del 95%: -0,15 a -0,02), y el límite inferior del intervalo de confianza del 95% excluyó la diferencia mínima clínicamente importante entre los grupos. Este efecto corresponde a una diferencia en las puntuaciones de dolor de -2,0 mm (intervalo de confianza del 95%: -3,8 a -0,5 mm) en una escala visual analógica de 100 mm. El análisis secuencial de los ensayos para el dolor indicó que desde 2009 hay evidencia concluyente de equivalencia clínica entre la viscosuplementación y el placebo. Se obtuvieron conclusiones similares para la funcionalidad. En base a 15 ensayos grandes, controlados con placebo, con 6.462 participantes aleatorizados, la viscosuplementación se asoció con un mayor riesgo estadísticamente significativo de eventos adversos graves que el placebo (riesgo relativo 1,49; intervalo de confianza del 95%: 1,12 a 1,98).

Conclusión: Las pruebas concluyentes fuertes indican que la viscosuplementación produce una pequeña reducción del dolor en la osteoartritis de rodilla en comparación con el placebo, pero la diferencia es menor que la diferencia mínima clínicamente importante entre los grupos. Las pruebas concluyentes fuertes indican que la viscosuplementación también se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos graves en comparación con el placebo. Los hallazgos no apoyan el uso amplio de la viscosuplementación para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla.

Registro de revisión sistemática PROSPERO CRD42021236894.

La OMS recomienda el cabotegravir de acción prolongada para prevenir la infección por el VIH

Comunicado de prensa de la OMS, Ginebra 28 de julio de 2022

<https://www.who.int/es/news/item/28-07-2022-who-recommends-long-acting-cabotegravir-for-hiv-prevention>

Resumido por Salud y Fármacos

En sus nuevas directrices, la OMS recomienda a los países un enfoque preventivo integral de esta infección que incluya el cabotegravir de acción prolongada

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado hoy unas nuevas directrices para usar el cabotegravir inyectable de acción prolongada como profilaxis anterior a la exposición al VIH y ha hecho un llamamiento a los países para que ofrezcan esta opción preventiva segura y de gran eficacia a las personas con alto riesgo de infección.

Dichas directrices, que se publican justo antes de la 24.^a Conferencia Internacional sobre el Sida (AIDS 2022), serán de ayuda para que los países incorporen este medicamento en un enfoque integral de prevención de la infección por el VIH y facilitarán la investigación operativa que se necesita con urgencia.

Las nuevas directrices se publican en un momento crítico en que las actividades preventivas se han estancado. En 2021 se registraron 1,5 millones de nuevas infecciones por el VIH, la misma cifra que en 2020, y de estos datos se deduce que cada día se infectaron por primera vez 4000 personas. El 70% de estas

infecciones afectan a grupos poblacionales específicos (trabajadores sexuales masculinos y femeninos, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, consumidores de drogas intravenosas, presos y personas transgénero) y a sus parejas sexuales.

Como profilaxis anterior a la exposición, las dos primeras inyecciones intramusculares de cabotegravir inyectable de acción prolongada se administran separadas por un intervalo de 4 semanas y, a continuación, se pasa a una pauta de una inyección cada 8 semanas.

En la conferencia de prensa ofrecida hoy en la Conferencia Internacional sobre el Sida 2022 se ha anunciado también la puesta en marcha de una nueva coalición para agilizar el acceso al cabotegravir de acción prolongada en todo el mundo. Entre otras actividades, esta coalición, que convocan la OMS, el Unitaid, el ONUSIDA y el Fondo Mundial, definirá las intervenciones que se deben efectuar en el mercado para facilitar el acceso a corto y largo plazo a este tratamiento, fijará pautas para su financiación y su adquisición, prestará apoyo a fin de aplicar programas de prevención de la infección por el VIH en el mundo y publicará orientaciones normativas.

Tanto la profilaxis oral anterior a la exposición como el cabotegravir inyectable de acción prolongada son muy eficaces, y la OMS continuará promoviendo que se cuente con distintas opciones profilácticas. Este nuevo tratamiento amplía las soluciones disponibles y debería ofrecerse siempre como opción, además de la profilaxis oral anterior a la exposición. Es posible que algunas personas prefieran seguir tomando los comprimidos orales, mientras que las que no quieren o no puedan tomar comprimidos a diario opten por las inyecciones. En la Conferencia Internacional sobre el Sida 2022, la OMS ha presentado también nuevas orientaciones sobre la profilaxis anterior a la exposición (en inglés) que simplifican estos

servicios y presentan diversas opciones para facilitar el acceso, incluida la administración fuera de los establecimientos de salud.

Guías

Differentiated and simplified pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: update to WHO implementation guidance. OMS 27 de julio de 2022

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240053694>

Guidelines on long-acting injectable cabotegravir for HIV prevention. OMS, 28 de julio de 2022

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240054097>

La OMS publica guías actualizadas para la infección por hepatitis C, con nuevas recomendaciones para el tratamiento de adolescentes y niños, con servicios y diagnóstico simplificados (*WHO publishes updated guidance on hepatitis C infection – with new recommendations on treatment of adolescents and children, simplified service delivery and diagnostics*)

WHO, 24 de junio de 2022

<https://www.who.int/news/item/24-06-2022-WHO-publishes-updated-guidance-on-hepatitis-C-infection>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Las guías actualizadas de la OMS para la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se han dado a conocer hoy, durante el Congreso Internacional del Hígado 2022 que han organizado conjuntamente la OMS, EASL y el CDC, y se ha celebrado en la sede de la EASL en Londres. Estas guías recomiendan que se simplifique radicalmente la atención para superar las barreras de acceso a las pruebas diagnósticas y el tratamiento del VHC.

personas infectadas por la hepatitis C crónica habían sido diagnosticadas y, en general, el 13% habían recibido tratamiento.

Según datos de 2019, 58 millones de personas viven con la infección crónica por hepatitis C, que anualmente provoca unas 400.000 muertes. En 2016, la OMS estableció objetivos ambiciosos para eliminar estas amenazas a la salud pública, las hepatitis virales B y C, antes de 2030. Aunque en varios países se han hecho buenos avances, sigue habiendo una importante brecha en la realización de pruebas diagnósticas y en la provisión de tratamiento. En 2019, solo el 21% de los 58 millones de

La nueva estrategia mundial del sector salud de la OMS establece nuevas acciones y objetivos para eliminar la hepatitis viral para 2030, reduciendo las nuevas infecciones y las muertes a medio millón cada una, a nivel mundial, una reducción del 90% y del 65%, respectivamente.

Guías actualizadas (en inglés)

Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, 24 de junio de 2022

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240052710>

Updated recommendations on simplified service delivery and diagnostics for hepatitis C infection 24 de junio de 2022

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240052697>

Urge actualizar la norma técnica de la TBC y que los pacientes accedan a tratamientos eficaces

AIS- Perú, 26 de abril de 2022

<https://aisperu.org.pe/urge-actualizar-la-norma-tecnica-de-la-tbc-y-que-los-pacientes-accedan-a-tratamientos-eficaces/>

Estudios recientes sobre el uso oral con bedaquilina comparado con el esquema estandarizado de inyectables, concluyen que el primero mejora los resultados terapéuticos con menos efectos adversos en los pacientes TB MDR (multirresistente).

por lo que aconseja disminuir el uso de inyectables, ya que estos pueden causar efectos adversos. Así mismo, para ellos, se debe priorizar “nuevas pautas con medicamentos administrados por vía oral como la bedaquilina”.

En un informe de 2019[1], el Instituto Nacional de Salud indica que la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) seleccionadas “recomiendan el uso de bedaquilina como una alternativa para el tratamiento de pacientes TB MDR y de TB con resistencias a otros fármacos”.

Sin embargo, en el informe Técnico N° 001-2018 de DIGEMID-DFAU-UFURM/MINSA, no se recomienda el uso de la bedaquilina en TB-MDR, lo que limita su uso por lo prescriptores; por ello, es importante que DIGEMID actualice su informe, así como, se actualice la norma técnica, teniendo en cuenta la nueva evidencia, cuanto más se retrase este proceso, los pacientes se ven expuestos a tratamientos menos eficaces con efectos secundarios.

Según la REVISIÓN RÁPIDA N°08-2018[2] de la Bedaquilina 100 mg tableta, por la EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA, la OMS, en agosto de 2018, a través de una comunicación rápida sobre cambios claves en el tratamiento de la tuberculosis MDR y rifampicina resistente, no recomienda el uso de kanamicina y capreomicina, pues menciona que “existe más riesgo de fracaso terapéutico y recaída con estos medicamentos”,

El uso de la bedaquilina también requiere mejorar la negociación con la empresa farmacéutica Jhonson & Jhonson del Perú SA, titular de la patente de la bedaquilina, para llegar a precios más convenientes o que licencie voluntariamente la patente que

permita el ingreso de versiones genéricas así como articular esfuerzos con los países de la región para abordar el problema de la tuberculosis y lograr compromisos regionales de fabricación y adquisición de tratamientos con bedaquilina a precios más convenientes.

Tratamiento más corto para la tuberculosis no grave en niños africanos e indios.

(*Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children*).

Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala C et al.

N Engl J Med. 2022 Mar 10;386(10):911-922. doi: 10.1056/NEJMoa2104535. PMID: 35263517; PMCID: PMC7612496.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)*

Tags: tuberculosis leve, tratamiento acortado para la TBC, eficacia del tratamiento acortado para la TBC,

Resumen

Antecedentes. Dos tercios de los casos de tuberculosis pediátrica no son graves, y se pueden tratar con un régimen más corto que el actual de 6 meses.

Métodos. Se hizo un ensayo abierto, de no inferioridad con un tratamiento acortado. Participaron niños con tuberculosis no grave, sintomática, presuntamente susceptible a los fármacos y con frotis negativo que residían en Uganda, Zambia, Sudáfrica e India. Los niños menores de 16 años fueron asignados aleatoriamente a cuatro meses (16 semanas) o seis meses (24 semanas) de tratamiento antituberculoso estándar de primera línea, con combinaciones de dosis fijas pediátricas, tal como recomienda la Organización Mundial de la Salud. El resultado primario de eficacia fue un estado desfavorable (compuesto por el fracaso del tratamiento [prolongación, cambio o reinicio del tratamiento o recidiva de la tuberculosis], pérdida de seguimiento durante el tratamiento o muerte) a las 72 semanas, se excluyó a los participantes que no completaron cuatro meses de tratamiento (población modificada por intención de tratar). Se utilizó un margen de no inferioridad de 6 puntos porcentuales. El resultado primario de seguridad fue un evento adverso de grado 3 o superior durante el tratamiento y hasta 30 días después del mismo.

Resultados. Entre julio de 2016 y julio de 2018, se aleatorizaron un total de 1.204 niños (602 en cada grupo). La mediana de edad de los participantes fue de 3,5 años (rango, 2 meses a 15 años), el 52% eran varones, el 11% tenían infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el 14% tenían tuberculosis confirmada bacteriológicamente. La retención a las 72 semanas fue del 95%, y la adherencia al tratamiento asignado fue del 94%. Un total de 16 participantes (3%) en el grupo que recibió 4 meses de tratamiento experimentó un evento que estaba incluido en el resultado primario, en comparación con 18 (3%) en el grupo que recibió 6 meses de tratamiento (diferencia ajustada, -0,4 puntos porcentuales; intervalo de confianza del 95%, -2,2 a 1,5). La no inferioridad de los 4 meses de tratamiento fue consistente en los análisis por intención de tratar, por protocolo y en los análisis secundarios clave, incluso cuando el análisis se restringió a los 958 participantes (80%) que fueron independiente adjudicados como que tenían tuberculosis al inicio. Un total de

Referencias

1. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud. (2019). Bedaquilina para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente. (Nro. 32). Gobierno del Perú.
2. Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (2018). Tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) y TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda LÍNEA. (Nro. 8). Gobierno del Perú.

95 participantes (8%) tuvieron un evento adverso de grado 3 o superior, incluyendo 15 reacciones adversas a los medicamentos (11 eventos hepáticos, todos menos 2 de los cuales ocurrieron dentro de las primeras 8 semanas, cuando los tratamientos eran los mismos en los dos grupos).

Conclusiones. Cuatro meses de tratamiento antituberculoso no fueron inferiores a seis meses de tratamiento en los niños con tuberculosis susceptible a los medicamentos, no grave y con frotis negativo. (Financiado por el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido y otros; número ISRCTN de SHINE, ISRCTN63579542. opens in new tab).

Nota de Salud y Fármacos. Una nota publicada en Medscape [1] dice que se espera que la OMS reduzca la duración del tratamiento para los casos pediátricos de tuberculosis leve a cuatro meses, lo que ahorraría unos US\$17, 34 por niño. El régimen estándar para la tuberculosis se basa en ensayos realizados en adultos con enfermedad respiratoria grave. Sin embargo, aproximadamente dos tercios de los niños tienen infecciones no graves.

Ha habido otros esfuerzos para acelerar el tratamiento de la tuberculosis en diferentes grupos de pacientes. Un estudio publicado en NEJM [2] el pasado mes de mayo demostró que 4 meses del potente antibiótico rifapentina, junto con otro antibiótico, la moxifloxacina, no era inferior al régimen estándar de 6 meses en pacientes de 12 años o más.

Casi una cuarta parte de los niños con tuberculosis mueren, principalmente porque no llegan a ser diagnosticados.

Referencias

1. Jaklevic MC. TB Treatment Can Be Shortened for Most Children: Study. Medscape, 9 de marzo de 2022. https://www.medscape.com/viewarticle/970000#vp_2
2. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, Engle M, Goldberg SV, Phan HTT, Hakim J, Johnson JL, Lourens M, Martinson NA, Muzanyi G, Narunsky K, Nerette S, Nguyen NV, Pham TH, Pierre S, Purfield AE, Samaneka W, Savic RM, Sanne I, Scott NA, Shenje J, Sizemore E, Vernon A, Waja Z, Weiner M, Swindells S, Chaisson RE; AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Four-Month Rifampin Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384(18):1705-1718. doi: 10.1056/NEJMoa2033400. PMID: 33951360; PMCID: PMC8282329.

Suplementos de zinc para las cocleovestibulopatías: sinopsis basada en la evidencia

(*Suplementação de zinco para cocleovestibulopatias: sinopse baseada em evidências*)

Person, Osmar Clayton; Puga, Maria Eduarda dos Santos; Atallah, Álvaro Nagib.

Diagn. tratamento 2022; 27(2): 55-60, abr-jun.

https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/05/1369114/rdt-v27n2_55-60.pdf

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: zinc, pérdida de audición, mareos, acúfenos, práctica clínica basada en la evidencia, medicina basada en la evidencia, tinnitus

Contexto. El zinc es un oligoelemento que actúa en el sistema auditivo, específicamente en las sinapsis auditivas y en la cóclea, especialmente con la enzima superóxido dismutasa

Objetivo: Evaluar la eficacia de los suplementos de zinc para el tratamiento de las cocleovestibulopatías.

Material y métodos: Es una sinopsis basada en la evidencia. Se buscaron estudios que asociaran el zinc con la pérdida de audición, los mareos y el tinnitus en tres bases de datos electrónicas de la Cochrane: Clinical Trials Registry Central - CENTRAL (2022), PubMed (1966- 2022) y VHL Portal (1982-2022). Dos investigadores extrajeron los datos de forma independiente y evaluaron la calidad de los estudios para incluirlos en la síntesis. Los criterios de valoración del análisis incluían la mejora de la pérdida de audición, los mareos y el tinnitus.

Resultados: Se encontraron 231 estudios. Cinco estudios (cuatro ensayos clínicos aleatorios y una revisión sistemática) con un total de 249 pacientes.

Discusión: En la literatura mundial hay algunos estudios relacionados con el zinc y las cocleovestibulopatías. La mayoría son estudios experimentales in vitro o con animales. Los estudios en humanos son ensayos clínicos con muestras pequeñas y alta heterogeneidad, que evaluaron la mejora de la pérdida de audición y el tinnitus. Ningún estudio evaluó la mejoría en los mareos. El nivel de evidencia es muy bajo y no permite, en este momento, evaluar la eficacia del zinc para el tratamiento de las cocleovestibulopatías en humanos, por lo que su uso clínico se basa en la experiencia de cada profesional.

Conclusiones: No hay evidencia de la eficacia de los suplementos de zinc en el tratamiento de las cocleovestibulopatías, y se recomiendan más estudios con buena calidad metodológica.

Puede leer el texto completo en portugués en el enlace que aparece en el encabezado

Estudio longitudinal sobre el uso de analgésicos y el riesgo de tinnitus persistentes.

(*Longitudinal Study of Analgesic Use and Risk of Incident Persistent Tinnitus*)

Curhan SG, Glicksman J, Wang M, Eavey RD, Curhan GC

J Gen Intern Med. 2022, 7 de febrero, doi: 10.1007/s11606-021-07349-5. PMID: 35132561.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35132561/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: acúfenos, paracetamol, acetaminofén, aspirina, ácido acetil-salicílico, analgésicos

Resumen

Antecedentes: El tinnitus persistente es frecuente, incapacitante y difícil de tratar. Las dosis altas de aspirina pueden precipitar el tinnitus, hay pocos datos longitudinales sobre las dosis típicas de aspirina y otros analgésicos.

Objetivo: Investigar las asociaciones independientes de la aspirina, los AINE y el paracetamol, y el riesgo de incidencia de tinnitus persistente.

Diseño: Estudio de cohorte longitudinal.

Entorno: Estudio de salud de las enfermeras II (Nurses' Health Study II. 1995-2017).

Participantes: Un total de 69.455 mujeres, de entre 31 y 48 años, que no tenían tinnitus al inicio.

Medidas principales: Información sobre el uso de analgésicos y la presencia de tinnitus se obtuvo a través de cuestionarios bienales.

Resultados clave: Tras 1.120.936 años-persona de seguimiento, se notificaron 10.452 casos nuevos de tinnitus persistente. En el caso de las dosis bajas de aspirina, el riesgo de desarrollar tinnitus persistente no fue elevado entre los usuarios frecuentes de dosis bajas de aspirina. En el caso de la aspirina en dosis moderadas, el uso frecuente se asoció con un mayor riesgo de tinnitus entre las mujeres de < 60 años, pero no entre las de mayor edad (p-interacción = 0,003). En comparación con las mujeres de < 60 años que utilizaban dosis moderadas de aspirina < 1 día/semana, el cociente de riesgos ajustado (RVM, IC del 95%) entre las mujeres que utilizaban dosis moderadas de aspirina 6-7 días por semana fue de 1,16 (1,03, 1,32).

Entre todas las mujeres, el uso frecuente de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o paracetamol se asoció a un mayor riesgo. En comparación con las mujeres que usaban AINE <1 día/semana, el RVM cuanto se utilizaba 4-5 días/semana fue de 1,17 (1,08, 1,28) y para 6-7 días/semana fue de 1,07 (1,00, 1,16) (p-tendencia=0,001). Para el acetaminofén, en comparación con

el uso de <1 día/semana, el RVM para el uso de 6-7 días/semana fue de 1,18 (1,07, 1,29) (p-tendencia=0,002).

Limitaciones: La información sobre el tinnitus y el uso de analgésicos fue autodeclarada. No se tenía información sobre las indicaciones para el uso de analgésicos. Se necesitan estudios en mujeres y hombres no blancos.

Conclusión: El riesgo de desarrollar tinnitus persistente no aumentó entre los usuarios frecuentes de dosis bajas de aspirina.

Entre las mujeres más jóvenes, el uso frecuente de dosis moderadas de aspirina se asoció con un mayor riesgo. El uso frecuente de AINE y de paracetamol se asoció con un mayor riesgo de tinnitus persistente entre todas las mujeres, y la magnitud del riesgo tendió a ser mayor con el aumento de la frecuencia de uso. Nuestros resultados sugieren que las usuarias de analgésicos tienen un mayor riesgo de desarrollar tinnitus y pueden proporcionar información sobre los precipitantes de este desafiante trastorno, pero se necesita hacer más investigación para determinar si hay una asociación causal.

Los antiinflamatorios ¿contribuyen a generar dolor crónico?

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)

Tags: efecto curativo de la inflamación, analgésico, descubrimiento revolucionario, Daitchenko, tratamiento dolor articular, tratamiento dolor de espalda, reacción inmunológica

En el mundo hay mucha gente que tiene dolor crónico, sobre todo entre las personas mayores; sin embargo, los mecanismos moleculares que facilitan que el dolor agudo se cronifique son poco conocidos, lo que impide desarrollar tratamientos apropiados. Un gran número de investigaciones sugiere que la inflamación crónica contribuye al dolor crónico, por lo que muchos especialistas en dolor se han centrado en combatir la inflamación desde el primer signo de lesión, apagando la respuesta inmunológica antes de que se des controle.

Ahora, Statnews [1] informa sobre los resultados de un estudio publicado en Science Translational Medicine [2], que refutan esta teoría y sugieren que la inflamación inicial es necesaria para que el cuerpo se recupere y evite la cronificación del dolor. De ser cierto, podría significar que los protocolos de hace décadas para tratar el dolor con esteroides intravenosos en el hospital o con aspirina e ibuprofeno en casa son contraproducentes, aumentando el riesgo de que los pacientes desarrollen dolor crónico.

A continuación, resumimos la nota de Statnews [1], que advierte que, por tratarse de una teoría radical, es probable que no sea aceptada rápidamente. Uno de los revisores del artículo recomendó que no se publicara hasta que un ensayo clínico aleatorio y controlado comprobara que los pacientes agudos que reciben antiinflamatorios tienen más probabilidades de desarrollar dolor crónico que los que recibieron placebo.

También es posible que la teoría solo funcione para cierto tipo de dolor. Pero, si se confirmase la teoría, la solución es fácil, lo único que habría que hacer es tratar el dolor con analgésicos que no son antiinflamatorios, como el paracetamol o acetaminofén.

Los autores del estudio recogieron sangre de 98 pacientes con dolor lumbar y los siguieron durante tres meses. Con la ayuda de Marc Parisien, biólogo computacional de McGill, utilizaron una tecnología llamada RNAseq, con la que los investigadores secuenciaron todo el ARN del interior de una célula inmunitaria (análisis transcriptómico), tanto de los pacientes en los que se resolvió el dolor en la última visita como en los que no.

La RNAseq revela qué genes de una célula están activos, lo que constituye la mejor representación de lo que ocurre en el interior de la célula en un momento dado. Los investigadores esperaban que las células de los pacientes que desarrollaron dolor crónico estuvieran llenas de actividad, señal de que hay un proceso de enfermedad en marcha. En cambio, las células de los pacientes crónicos estaban en silencio, "como muertas". Por otra parte, las células inmunitarias de los pacientes que habían dejado de tener dolor estaban en plena ebullición. Más de la mitad de su genoma cambió de expresión. "Tienen un proceso inmunológico masivo en marcha", dijo la autora principal.

Ésa fue la primera sorpresa: en lugar de que algo estuviera yendo mal en los pacientes que desarrollan dolor crónico, algo iba bien en los que no tenían dolor. ¿Pero qué pasaba?

Otros análisis mostraron que los genes que estaban activados en los pacientes que no desarrollaron dolor crónico estaban implicados en la inflamación. Las células primero regulaban la inflamación y luego la reducían rápidamente. Eso sugería que la inflamación era protectora.

Uno de los investigadores procedió a realizar estudios en los que lesionaba a los ratones y a un grupo les daba un antiinflamatorio de venta libre, a otro grupo dexametasona por vía intravenosa y a otro grupo solución salina.

Los ratones que recibieron un antiinflamatorio sin receta o dexametasona mostraron inicialmente menos síntomas de dolor que los ratones que recibieron la solución salina. Pero al cabo de unas semanas, la mayoría de los ratones tratados con solución salina experimentaron una remisión completa del dolor. En cambio, los ratones que recibieron antiinflamatorios seguían estremeciéndose cuando se les tocaba la pata.

"Tardaron 150 días en resolver su dolor en lugar de dos semanas", dijo Daitchenko, la autora principal.

Para confirmar que los antiinflamatorios pueden tener realmente este efecto debilitador, los investigadores acudieron al Biobanco del Reino Unido, una enorme base de datos de pacientes diversos, y analizaron a los pacientes que declaraban tener dolor agudo. De hecho, descubrieron que aquellos que habían tomado un antiinflamatorio tenían alrededor de un 75% más de probabilidades de desarrollar dolor crónico. Ningún otro tipo de

analgésico, incluido el acetaminofén (paracetamol), mostró una correlación similar.

Estos resultados no son definitivos, pero todo parece indicar que la inflamación es un arma de doble filo. Los autores están ahora tratando de poner en marcha el ensayo clínico aleatorio que sugirió el revisor de su artículo.

Referencia

1. Mast J. In radical claim, study suggests inflammation wards off chronic pain instead of causing it. Statnews, May 11, 2022. <https://www.statnews.com/2022/05/11/study-suggests-inflammation-wards-off-chronic-pain/>
2. Parisien M, Lima LV, Dagostino C, El-Hachem N, Drury GL, Grant AV, Huising J, Verma V, Meloto CB, Silva JR, Dutra GGS, Markova T, Dang H, Tessier PA, Slade GD, Nackley AG, Ghasemlou N, Mogil JS, Allegri M, Diatchenko L. Acute inflammatory response via neutrophil activation protects against the development of chronic pain. *Sci Transl Med.* 2022 May 11;14(644):eabj9954. doi: 10.1126/scitranslmed.abj9954. Epub 2022 May 11. PMID: 35544595.

Tratamiento del dolor lumbar

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)

Tags: intervención cognitivo conductual, SPORT, analgésicos para dolor de espalda, cirugía de espalda, vertebroplastia, antidepresivos, relajantes musculares, yoga, fortalecimiento de los músculos del tronco

Resumimos los principales mensajes de un artículo publicado en JAMA sobre el tratamiento del dolor lumbar [1]. Este artículo

describe tanto las estrategias que se pueden utilizar para paliar el dolor como los procedimientos que se han utilizado y que cuentan con poca evidencia de ser efectivos para tratar el dolor lumbar crónico.

Los tratamientos que cuentan con evidencia limitada se presentan en el cuadro.

Tratamientos con evidencia limitada de beneficios en el tratamiento del dolor lumbar crónico

Tipo de intervención	Evidencia	Basado en	Uso terapéutico
<i>Farmacoterapia</i>			
Antidepresivos ISRS	Sin beneficios	Revisión sistemática	No indicado
Antidepresivos tricíclicos	Sin beneficios	Revisión sistemática	No indicado
Acetaminofén /paracetamol	Sin beneficios	Revisión sistemática	No indicado
Glucocorticoides sistémicos	Sin beneficios	Revisión sistemática	No indicado
Benzodiazepinas	Beneficio mínimo – sin beneficio	Revisión sistemática	Pocas veces indicado
Relajantes Musculares	Beneficio mínimo – sin beneficio	Revisión sistemática	Pocas veces indicado
Gabapentinoides	Sin beneficios, eventos adversos importantes, cognitivos y neurológicos	Revisión sistemática y 1 ECA de pregabalina vs placebo	No indicado
Opioides	Beneficio mínimo – sin beneficio	Revisión sistemática hasta 16 semanas	Pocas veces indicado
Inyecciones para tratar el dolor (Inyección epidural de esteroides, inyecciones facetarias)	Sin beneficios	Evaluación de tecnología de los centros de Medicare y Medicaid, incluyendo revisión sistemática y ECA	Indicado para la radiculopatía aguda, puede notar una pequeña mejoría
Descompresión lumbar para la estenosis espinal y descompresión con o sin fusión para la espondilolistesis	Beneficio de la cirugía de descompresión para la estenosis espinal frente a la atención no quirúrgica hasta 4 años, Beneficio de la cirugía de descompresión con o sin fusión hasta 4 años	ECA con muestra grande	Indicado en caso de fracaso de las modalidades de rehabilitación o de déficits neurológicos progresivos
Fusión lumbar de 1 o 2 niveles de espondilolistesis degenerativa en ausencia de inestabilidad clínicamente significativa	No hay beneficio adicional de la fusión cuando se combina con la cirugía de descompresión	Metaanálisis de 6 ECAs ECA comparando minidescompresiones versus descompresión con fusión	Generalmente, la fusión está indicada en caso de descompresión > 2 o de una marcada inestabilidad de la columna vertebral
Vertebroplastia	Beneficio mínimo – sin beneficio	Resultado de un metaanálisis con 4 de 5 ECAs	Pocas veces indicado
Estimulación de la médula espinal	Beneficio mínimo – sin beneficio	Metaanálisis de 8 estudios sobre la estimulación de la médula espinal en el dolor neuropático	Pocas veces indicado

Entre los tratamientos mejor estudiados figuran los siguientes:

Intervenciones no invasivas y no farmacológicas. Una revisión de 2017 describió 114 estudios de tratamientos no invasivos para el dolor lumbar agudo y crónico. Se observaron pequeñas mejoras con la reducción del estrés mediante la meditación (mindfulness) y la manipulación quiropráctica. Hubo una mejora moderada con los ejercicios de fortalecimiento muscular del tronco, como Pilates, Tai chi y yoga, y la acupuntura. La terapia cognitivo-conductual (TCC) y la educación de los pacientes para capacitarles en el manejo del dolor han mostrado reducciones clínicamente significativas en la intensidad del dolor y una mejora en las escalas PROMIS (Sistema de Información de Medición de Resultados Informados por los Pacientes). La combinación del ejercicio y terapias conductuales se ha hecho utilizando un modelo integral y multidisciplinar de rehabilitación, y en comparación con la rehabilitación que no es multidisciplinar ha disminuido la intensidad del dolor a largo plazo, y mejorado la funcionalidad y la probabilidad de volver al trabajo.

Los antiinflamatorios no esteroideos aportan un beneficio entre pequeño y modesto en el dolor lumbar, con menores beneficios en el dolor radicular crónico. El inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, la duloxetina, ha mostrado pequeñas mejoras en el dolor y la funcionalidad.

El Spine Pain Outcomes Research Trial (SPORT) fue un gran ECA que comparó la atención no quirúrgica con la cirugía de descompresión lumbar para la estenosis espinal lumbar y la

descompresión con o sin fusión para la espondilolistesis degenerativa. Tanto los brazos del ensayo de estenosis espinal como los de espondilolistesis mostraron mejoras significativas en el dolor, la discapacidad y la función hasta 4 años después de la cirugía, momento en el que la mejoría quirúrgica comenzó a disminuir y a aproximarse al grupo no quirúrgico.

El autor concluye que muchos de los tratamientos que se utilizan habitualmente para tratar el dolor lumbar no están basados en evidencia sólida, y algunas intervenciones pueden tener efectos adversos graves como el uso de gabapentinoides y opioides, y la adición rutinaria de la fusión a la descompresión lumbar en la espondilolistesis degenerativa.

Las terapias pasivas (tratamiento farmacológico, inyecciones de esteroides) no suelen funcionar tan bien como las terapias más activas como la terapia cognitiva conductual, los programas de ejercicios de fortalecimiento del tronco y la rehabilitación multidisciplinar. Por eso es importante educar al paciente e involucrarlo en la toma de decisiones, para maximizar la mejoría clínica. Hay que informar a los pacientes de que estas intervenciones pueden tener éxito, pero que a menudo necesitan de tres a seis meses para alcanzar su máxima eficacia. Un problema que hay que superar es que los sistemas de salud no están organizados para ofrecer los servicios que más contribuyen al bienestar del paciente.

Referencia

- Cohen KR. Management of Chronic Low Back Pain. *JAMA Intern Med.* 2022;182(2):222–223. doi:10.1001/jamainternmed.2021.7359

Características de los ensayos clínicos que evalúan los biosimilares en el tratamiento del cáncer: Una Revisión Sistemática y Metaanálisis. (*Characteristics of Clinical Trials Evaluating Biosimilars in the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*).

Bloomfield D, D'Andrea E, Nagar S, Kesselheim A.
JAMA Oncol. 2022;8(4):537–545. doi:10.1001/jamaoncol.2021.7230

Tags: biosimilares oncológicos, ensayos de biosimilares, mejor diseño en estudio de biosimilares, problemas en diseños de estudios oncológicos

Puntos clave

Pregunta: ¿Cuáles son las características de los diseños de los ensayos clínicos de eficacia de los biosimilares para el tratamiento del cáncer y qué evidencia aportan los ensayos de biosimilares?

Hallazgos: Este metaanálisis y revisión sistemática de 31 estudios de biosimilares de 3 productos de referencia para tratar el cáncer que involucraron a 12.310 pacientes encontró que, en comparación con los ensayos pivotaes de medicamentos de referencia, los estudios de los biosimilares disponibles con en el momento de hacer el estudio para los tres medicamentos oncológicos fueron, en promedio, más grandes, y con mayor frecuencia eran ensayos clínicos aleatorios y de doble ciego. Los metaanálisis mostraron que los biosimilares eran tan eficaces como sus productos de referencia en todos los contextos de la enfermedad.

Significado: Este estudio sugiere que los estudios de biosimilares oncológicos tienen elementos de diseño que son

característicos de ensayos rigurosos y muestran una eficacia equivalente a la de sus productos de referencia.

Resumen

Importancia: Los biológicos representan casi la mitad del gasto farmacéutico en EE UU, pero sus precios podrían estar sujetos a presiones competitivas por parte de los biosimilares aprobados por la FDA. Para tener un mercado de biosimilares vibrante sigue siendo crítico determinar el alcance de los ensayos clínicos previos a la aprobación que se requieren y la forma en que estos biosimilares se comparan con los biológicos originales.

Objetivo: Analizar el diseño de los estudios de eficacia de los biosimilares oncológicos en comparación con los ensayos pivotaes de los fármacos de referencia y proporcionar estimaciones resumidas del cociente de riesgos para cada subgrupo de fármacos para el cáncer.

Fuentes de datos: Se realizó una búsqueda sistemática de artículos y resúmenes publicados en Embase, PubMed/MEDLINE y ClinicalTrials.gov, actualizada por última vez el 18 de abril de 2021.

Selección de estudios: Se incluyeron todos los estudios o resúmenes en inglés que comparaban un biológico oncológico modificador de la enfermedad y su biosimilar, y que informaban de los resultados de eficacia o de eficacia sustitutiva o indirecta.

Extracción y síntesis de datos: De cada estudio se extrajeron las estimaciones de resultados y las características del estudio. En el caso de los estudios de eficacia de los biosimilares, se realizaron metaanálisis de efectos aleatorios para los resultados de cada subgrupo de moléculas oncológicas, calculando las estimaciones relativas agrupadas y los IC del 95%.

Resultados y medidas principales: Se compararon las características de los estudios, como el tamaño de la población, el cegamiento y la aleatorización, entre los ensayos de biosimilares y los de los medicamentos de referencia. Se calculó el cociente de riesgos para el cambio relativo de las medidas sustitutas (p. ej., supervivencia sin progresión) para los biosimilares y sus productos de referencia.

Resultados: Se incluyeron un total de 31 estudios de biosimilares oncológicos de 3 productos de referencia con 12.310 pacientes. En los 7 subgrupos, los biosimilares analizados fueron indistinguibles del producto de referencia correspondiente en cuanto a la eficacia sustitutiva. Se incluyeron seis ensayos de medicamentos de referencia, en los que participaron 1.811 pacientes. En promedio, los estudios de biosimilares involucraron a más pacientes que los ensayos de los productos de referencia (número medio de pacientes, 397 frente a 302), fueron más propensos a ser ensayos clínicos aleatorios en lugar de estudios de un solo grupo u observacionales (100% [31 de 31] frente al 50% [3 de 6]), y fueron más propensos a ser doble ciego en lugar de ser de etiqueta abierta (84% [26 de 31] frente al 17% [1 de 6]).

Conclusiones y relevancia: Esta revisión sistemática y metaanálisis encontró que los biosimilares de los medicamentos contra el cáncer incluidos en esta muestra fueron sometidos a evaluaciones clínicas rigurosas, y los resultados fueron estadísticamente indistinguibles de los productos originales, para todos los productos, tipos de cáncer y medidas de resultado.

Asociación entre el cambio de levotiroxina genérica a genérica y los niveles de tirotrópina entre los adultos estadounidenses

(Association Between Generic-to-Generic Levothyroxine Switching and Thyrotropin Levels Among US Adults)

Brito JP, Deng Y, Ross JS, et al.

JAMA Intern Med. 2022;182(4):418–425. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0045

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: TSH, intercambiabilidad de biosimilares, hipotiroidismo, recomendación inapropiada

Puntos clave

Pregunta: ¿Se asocia el cambio entre productos genéricos de levotiroxina sódica de diferentes fabricantes a cambios en los niveles séricos de tirotrópina (TSH)?

Resultados: En este estudio para comparar la eficacia en 15.829 pacientes que obtuvieron una receta de levotiroxina genérica, la proporción de pacientes con niveles normales de TSH fue del 83% entre los pacientes que siguieron utilizando el mismo producto frente al 85% entre los pacientes que cambiaron de producto genérico, una diferencia no significativa.

Significado Los resultados de este estudio entran en conflicto con la recomendación de los expertos, quienes advierten a los pacientes y a los médicos sobre posibles cambios en los niveles de TSH asociados al cambio entre productos de levotiroxina.

Resumen

Importancia. El cambio entre productos genéricos de levotiroxina sódica de diferentes fabricantes suele producirse en la farmacia y puede afectar los niveles séricos de tirotrópina (TSH).

Objetivo. Comparar los niveles de TSH entre los pacientes que continuaron tomando el mismo producto genérico de levotiroxina y los que cambiaron a otro genérico.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio de investigación de efectividad comparativa con emparejamiento de propensión 1:1 utilizó datos de OptumLabs Data Warehouse, una base de

datos nacional de facturas administrativas vinculada a los resultados de las pruebas de laboratorio. Se incluyó a los adultos de 18 años o más que surtieron una receta de levotiroxina genérica entre el 1 de enero de 2008 y el 30 de junio de 2019 y siempre tomaron la misma dosis del fármaco, lo obtuvieron del mismo fabricante y tuvieron un nivel normal de TSH (0,3-4,4 mIU/L) durante al menos tres meses antes de seguir tomando el mismo producto o de cambiar a otros genéricos de levotiroxina (fecha índice). Se excluyó a las pacientes que estaban embarazadas, que tenían un diagnóstico de hipopituitarismo o hipertiroidismo, o que padecían una enfermedad o utilizaban medicamentos que pudieran afectar los niveles de tirotrópina. También se excluyeron a aquellos que surtieron una prescripción de otras formas de terapia de reemplazo tiroideo entre 6 meses antes de la fecha índice y cuando se obtuvo el primer nivel de TSH, entre 6 semanas y 12 meses después de la fecha índice. Los datos se analizaron entre el 1 de diciembre de 2019 y el 24 de noviembre de 2021.

Resultados y medidas principales. Proporción de individuos con un nivel de TSH normal (0,3-4,4 mIU/L) o marcadamente anormal (<0,1 o >10,0 mIU/L) utilizando el primer resultado de laboratorio disponible entre 6 semanas y 12 meses después de la fecha índice. Para minimizar los factores de confusión se desarrolló un modelo de puntuación de propensión mediante regresión logística con el resultado binario de continuar con el mismo producto de levotiroxina de origen frente al cambio a otra levotiroxina genérica. Las covariables fueron los datos demográficos, las comorbilidades y el nivel inicial de TSH. El equilibrio entre los grupos de tratamiento se evaluó comparando las diferencias medias estandarizadas de las covariables basales entre los grupos.

Resultados. Un total de 15.829 pacientes adquirieron levotiroxina genérica (media de edad [DE], 58,9 [14,6] años; el 73,4% [11.624] eran mujeres; el 4,5% [705] eran asiáticos, el 10,2% [1.617] eran negros, el 11,4% [1.801] eran hispanos y el 71,4% [11.295] eran blancos); de estos pacientes, el 56,3% [8.905] recibieron una dosis diaria de levotiroxina de 50 µg o menos. Un total de 13.049 pacientes (82,4%) continuaron tomando el mismo preparado de origen, y 2.780 (17,6%) cambiaron entre preparados genéricos de levotiroxina. Entre los 2.780 pares de pacientes emparejados por propensión, la proporción de pacientes con un nivel normal de TSH después de la fecha índice fue del 82,7% (2.298) entre los que no cambiaron y del 84,5% (2.348) entre los que cambiaron (diferencia de riesgo, -0,018; IC del 95%, -0,038 a 0,002; p = 0,07). La proporción de pacientes con un nivel de TSH marcadamente

anormal después de la fecha índice fue del 3,1% (87) entre los no cambiantes y del 2,5% (69) entre los cambiantes (diferencia de riesgo, 0,007; IC del 95%, -0,002 a 0,015; P = 0,14). La media (DE) de los niveles de TSH después de la fecha índice fue de 2,7 (2,3) mIU/L entre los que no cambiaron y de 2,7 (3,3) mIU/L entre los que cambiaron (P = 0,94).

Conclusiones y relevancia. Los resultados de este estudio de efectividad comparativa sugieren que el cambio entre diferentes productos genéricos de levotiroxina no se asoció con cambios clínicamente significativos en el nivel de TSH. Estos resultados entran en conflicto con la recomendación de la guía actual que advierte a los médicos sobre los posibles cambios en el nivel de TSH asociados con el cambio entre productos de levotiroxina de diferentes fabricantes.

Farmacia

Señales de bajo costo sobre las percepciones del control de calidad en farmacias: un estudio de clientes simulados para el despacho de anticonceptivos en Bogotá (*Extracting Low-Cost Signals of Perceived Quality Control in Community Pharmacies: A Simulated Client Study of Contraceptive Dispensing in Bogotá*).

Andía T., Mantilla C., Morales Álvaro, Ortiz S., & Rodríguez-Lesmes P.

Lecturas de Economía 2022; 96, 9-30. <https://doi.org/10.17533/udea.le.n96a344243>

Resumen:

En este artículo determinamos si las farmacias de Bogotá producen señales diferenciales de calidad, y si están relacionadas con una medida de calidad objetiva: el cumplimiento de las reglas de prescripción. En este estudio descriptivo cuantitativo, utilizamos la metodología de clientes simulados (N = 298) para evaluar si las farmacias de Bogotá cumplen con las reglas de prescripción relacionadas con los medicamentos anticonceptivos. Encontramos que el uno por ciento del personal de la farmacia pidió una receta cuando se solicitaron las píldoras. El cinco por ciento del personal formuló preguntas adicionales que indican conocimiento o interés en la correcta administración de las

píldoras. No encontramos diferencias por nivel socioeconómico o tipo de propiedad de la farmacia (es decir, empresa grande versus independiente) con respecto a la solicitud de recetas o preguntas adicionales sobre las píldoras. En cuanto a las señales estéticas de calidad, las farmacias independientes tenían menos probabilidades de mostrar un diploma de su químico y la probabilidad de que su personal vistiera batas blancas también era menor. Concluimos que la diferenciación de las farmacias comunitarias de Bogotá se basa en simples señales asociadas a una imagen profesional, pero no a procedimientos reales que garanticen la seguridad de los consumidores

Profilaxis previa a la exposición del virus de la inmunodeficiencia humana: oportunidad para implementar un nuevo servicio profesional farmacéutico

Foro farmacéutico de las Américas

Boletín Informativo 07 (2021-2022), 31 de mayo de 2022

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que la profilaxis oral previa a la exposición o preexposición (PrEP) se debe ofrecer, no solo como otra opción de prevención a las personas con un riesgo significativo de contraer la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sino también como parte de las estrategias de prevención combinada. En concordancia con la excitativa emitida, la OMS desarrolló una herramienta para la implementación de la PrEP, la cual está constituida por 12 módulos destinados a diversos interesados directos, incluidos los usuarios de la PrEP, cuyo propósito es apoyarlos en la consideración, planificación, introducción e implementación de la PrEP por vía oral. Los 12 módulos que conforman la herramienta se pueden acceder en:

<https://www.paho.org/es/documentos/herramienta-omspara-implementacion-profilaxis-previa-exposicion-al-vih>

En la actualidad están surgiendo algunos modelos de servicios de PrEP y la función de los farmacéuticos se considera un elemento

clave en la prestación de estos servicios, incluso en el contexto de las farmacias comunitarias. El hecho de que la farmacia y el farmacéutico sean el establecimiento sanitario y el profesional de atención de salud más accesibles a la población representa una gran oportunidad para que desde las farmacias se desarrollen servicios profesionales farmacéuticos de PrEP, donde el farmacéutico asume actividades tales como:

- Gestionar la cadena de suministro y de compra de fármacos.
- Garantizar la dispensación exacta de las recetas de fármacos de la PrEP, en conformidad con la normativa local.
- Aportar información acerca de la PrEP, incluido el asesoramiento para ofrecer apoyo a la adherencia al tratamiento.
- Ofrecer asesoramiento sobre los posibles efectos secundarios y su tratamiento.
- Suministrar información sobre las posibles interacciones medicamentosas.

- Explicar que no hay restricciones alimentarias al tomar la PrEP.
- Explicar que es seguro tomar la PrEP y consumir alcohol.
- Dar seguimiento a la adherencia de los usuarios de la PrEP cuando regresan para reponer los medicamentos.

El módulo 6: Farmacéuticos, se puede obtener en:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49780/OPSCDE19002_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Farmacéuticos brasileños fueron autorizados para prescribir profilaxis antes y después de la exposición al virus de inmunodeficiencia humana

Foro farmacéutico de las Américas.

Boletín Informativo, 08 (2021-2022), 31 de julio de 2022

Un gran logro para la salud pública de Brasil Gracias a los esfuerzos realizados por el Consejo Federal de Farmacia de Brasil, organización miembro del Foro Farmacéutico de las Américas, los farmacéuticos brasileños pueden recetar profilaxis pre y post exposición (PrEP y PEP) al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), además de tener autonomía para solicitar las pruebas diagnósticas necesarias, lo anterior siguiendo los lineamientos del Protocolo Clínico de Directrices Terapéuticas establecido para tales fines. La decisión tiene como

propósito ampliar el alcance de las medidas de prevención y es el resultado de una articulación entre la Secretaría de Vigilancia en Salud del Ministerio de Salud y el Consejo Federal de Farmacia. En palabras de su presidente, Dr. Walter da Silva Jorge João, la inclusión de los farmacéuticos en la atención de las personas con mayor vulnerabilidad al VIH amplía los espacios del trabajo farmacéutico en sistema de salud y representa un reconocimiento a estos profesionales sanitarios y a su vez, un aumento importante en la prestación de servicios a los pacientes.

Federación Internacional Farmacéutica pone a disposición nuevos recursos para ampliar las funciones de los farmacéuticos en salud mental

Federación Internacional Farmacéutica

Boletín Informativo, 08 (2021-2022), 31 de julio de 2022

A través de dos nuevas publicaciones, la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) apoya a los farmacéuticos para que ofrezcan servicios de atención en salud mental:

- Cuidado de la salud mental. Manual para farmacéuticos.
- Guía de referencia de conocimientos y habilidades para el desarrollo profesional en el cuidado de la salud mental.

El manual tiene como objetivo apoyar la práctica farmacéutica presentando las muchas acciones potenciales de atención de la salud mental que los farmacéuticos pueden realizar, desde la prevención de enfermedades mentales y la detección de signos hasta la optimización de la medicación y la respuesta a las crisis de salud mental. El manual está disponible en idioma inglés en: <https://www.fip.org/file/5173>

La guía está destinada a acompañar al manual y define los conocimientos y habilidades que los farmacéuticos deben adquirir para ofrecer dichos servicios. La guía, en inglés, puede ser consultada en: <https://www.fip.org/file/5174>

De acuerdo con Paul Sinclair, presidente de la Junta de Práctica Farmacéutica de la FIP, “es vital que amplíemos la fuerza laboral de salud que pueda señalar problemas de salud mental, brindar primeros auxilios de salud mental, derivar a las personas con experiencia vivida de enfermedades mentales a especialistas y ofrecer apoyo posterior. Se puede utilizar la accesibilidad de los farmacéuticos y las relaciones positivas con las personas en sus comunidades. Los farmacéuticos pueden y necesitan participar en la salud mental y estos dos nuevos recursos de la FIP los ayudan a hacerlo.”

Federación Internacional Farmacéutica apoya la expansión del potencial de los farmacéuticos en la prestación de servicios de atención de la diabetes

Federación Internacional Farmacéutica

Boletín Informativo, 08 (2021-2022), 31 de julio de 2022

En el documento: Prevención, detección y control de la diabetes. Un manual para farmacéuticos, publicado por la Federación Internacional Farmacéutica en noviembre de 2021, ofrece información sobre la amplia gama de servicios que los farmacéuticos pueden ofrecer para reducir la carga mundial de esta enfermedad, estimada en 700 millones de personas para el año 2045. Además de la prevención, el cribado y la derivación, el manual de la FIP abarca la gestión de medicamentos, la gestión y el asesoramiento no farmacológico, la prevención y el tratamiento de complicaciones como la neuropatía diabética y la retinopatía. También aborda las barreras para proporcionar servicios de diabetes. Este documento está disponible en idioma inglés en: <https://www.fip.org/file/5071>

Con la publicación de la Guía de referencia de conocimientos y habilidades para el desarrollo profesional en diabetes, ahora la FIP ayuda a los farmacéuticos a identificar y adquirir las competencias, como la detección y el manejo clínico, que necesitan para ofrecer servicios a los pacientes con diabetes. Además de animar a los farmacéuticos a mejorar sus habilidades a medida que se desarrolla sus carreras, la nueva publicación de la FIP pretende guiar el diseño y la entrega de programas de educación y capacitación. La guía reconoce que existen algunas barreras y regulaciones en torno a la prestación de servicios relacionados con la diabetes en algunos países, pero enfatiza que “los médicos y los responsables de las políticas de salud siempre deben considerar la incorporación de farmacéuticos en los

equipos multidisciplinarios de atención de la diabetes”. La guía, en idioma inglés, puede ser consultada en:

<https://www.fip.org/file/5181>

EE UU. Multimillonario Mark Cuban lanza farmacia online para ofrecer medicina genérica a bajo precio

El Universo, 21 de junio de 2022

<https://www.eluniverso.com/noticias/internacional/multimillonario-mark-cuban-lanza-farmacia-online-para-ofrecer-medicina-generica-a-bajo-precio-nota/>

Los precios de los genéricos de la farmacia online incluyen un margen del 15% sobre los precios reales.

Mark Cuban, de 62 años, es el multimillonario propietario de los Dallas Mavericks de la NBA. Además, de ser uno de los inversores más conocidos de Estados Unidos.

Cuban ha abierto una farmacia online con el objetivo de ser “radicalmente transparente” en sus negociaciones de precios con las compañías farmacéuticas.

La empresa Cost Plus Drugs Company (MCCPDC), planea ofrecer más de 100 medicamentos genéricos más asequibles. De esta forma, el mayorista farmacéutico adquiere los productos directamente de los fabricantes eliminando así el proceso de los intermediarios.

Los precios de los genéricos de la farmacia online incluyen un margen del 15% sobre los precios reales del fabricante y una tarifa de 3 dólares para el farmacéutico.

“Todos los productos que vendemos tienen exactamente el mismo precio, nuestro coste más el 15%, más la tarifa de la farmacia, si la hay. Cuando adquiera sus medicamentos en Cost Plus Drug Co., siempre sabrá exactamente cómo hemos llegado al precio que paga. Y a medida que crezcamos y bajen nuestros costes, siempre le trasladaremos ese ahorro. Todo el mundo debería tener medicamentos seguros y asequibles con precios transparentes”, explicó Cuban en entrevista con PBS News Hour.

El punto de partida de esta nueva aventura empresarial de Cuban viene dado por la subida de precio del medicamento Daraprim, un tratamiento de hace décadas para la toxoplasmosis, una infección parasitaria que pone en peligro la vida de las personas. Esto provocó la indignación del magnate, que llegó a declarar que los precios de los medicamentos genéricos eran “ridículos”.

Panamá. Irregularidades en la venta de medicamentos en farmacias privadas

Miriam Lasso

Panama América, 23 de abril de 2022

<https://www.panamaamerica.com.pa/economia/irregularidades-en-la-venta-de-medicamentos-en-farmacias-privadas-1205660>

Más del 50% de las farmacias privadas verificadas mediante la 'Operación Medicamentos' realizada por la Autoridad de Protección al Consumidor y Defensa de la Competencia (Acodeco) presentaron irregularidades.

La entidad suma más de US\$16.000 en sanciones solamente en la primera fase de la operación realizada entre el 31 de enero y 4 de febrero de este año.

De las 534 farmacias verificadas, unas 281 mantenían la lista de la Canasta Básica de Medicamentos ampliada (Cabamed) incompleta, y 93 no había remitido los precios de los medicamentos a la Acodeco, indicó el informe.

Las farmacias tampoco mantenían los precios de los medicamentos a la vista del consumidor o presentaban inexactitud en la prueba de escáneres.

Además de la ausencia de los precios, la Acodeco detalló que las farmacias incurren en la falta de veracidad de la publicidad e incluso tenían a la venta medicamentos vencidos, deteriorados o no contaba con la fecha de vencimiento visible.

Para Giovanni Fletcher, presidente del Instituto Panameño de Derecho del Consumidor, cualquier tipo de esfuerzo que se haga para integrar a los actores vinculados a la industria de los

medicamentos, a las buenas prácticas comerciales, administrativas y de farmacia, es beneficioso para los consumidores.

Fletcher sostiene que la ley regula y obliga las buenas prácticas farmacéuticas, y es una responsabilidad del Estado hacerlas cumplir.

La primera fase de la Operación Medicamentos se realizó del 31 de enero al 4 de febrero de 2022 y la segunda fase del 12 al 20 de abril, señaló Acodeco.

La Resolución N° 774 de 7 de octubre de 2019, amplió la CABAMED de 40 a 153 productos farmacéuticos, recuerda la entidad, los agentes económicos están obligado a presentarlos al consumidor.

La Autoridad de Protección al Consumidor y Defensa de la Competencia (Acodeco) cuenta con datos de geolocalización para que los consumidores ubiquen las farmacias de acuerdo a su conveniencia de precios. Los datos están disponible en el Sistema de Información y Denuncia Institucional.

El dirigente de los gremios de consumidores reiteró que el costo de los medicamentos en Panamá es 'insufriblemente alto' en comparación con los mercados inmediatos de Costa Rica y

Colombia, por tanto, el peso económico o desgaste financiero que tenga que hacer adicional el consumidor es preocupante.

Fletcher sostiene que una de las principales denuncias que reciben las agrupaciones de los consumidores, están relacionada con los medicamentos, por lo que cualquier acción que se tomen para la protección del consumidor será válida, indica.

"Si no cumplen con la ley, entonces que se sancionen", sostiene Pedro Acosta Isturaín, de la Unión Nacional de Consumidores y Usuarios de la República de Panamá (Uncurepa). Para Acosta el

problema de los medicamentos solo se resolverá cuando el Estado intervenga y ponga fin al monopolio.

Acodeco recuerda que la Resolución N° 774 de 7 de octubre de 2019, amplió la Cabamed de 40 a 153 productos farmacéuticos y las farmacias privadas están obligadas a mantener la información de precios en un listado a la vista del consumidor.

La información de precios está disponible en el Sistema de Información y Denuncia Institucional (Sindi).

Perú. Para atender necesidades de salud de las poblaciones vulnerables

Andina, 11 de junio de 2022

<https://andina.pe/agencia/noticia-ancash-diresa-pone-marcha-farmacia-expende-medicamentos-a-costosocial-896947.aspx>

El Gobierno Regional de Áncash, a través de la Dirección Regional de Salud (Diresa), inauguró una farmacia institucional que expenderá medicamentos a un costo social, en favor de su población más vulnerable.

La iniciativa busca promover el acceso a los medicamentos a bajo precio en la población. La primera farmacia inaugurada por la Diresa funciona en el distrito de Nuevo Chimbote y sus operaciones forman parte de un convenio con la municipalidad de ese distrito.

El titular del sector Salud de Áncash, Norberto Yamunaqué Asanza, destacó que esta iniciativa es un acto importante para la salud pública de la región, porque los vecinos podrán acceder a medicamentos de calidad a un costo bajo.

Por su parte, la directora ejecutiva de Salud Individual de Áncash, Ingrid Brigitte Galarreta Osorio, informó que el horario de atención de esta farmacia será desde las 08:00 hasta las 17:00 horas. Destacó que todos los fármacos que aquí se expendan contarán con la debida certificación.

Utilización

La vacuna contra el virus del papiloma humano "desenmascara" las lesiones cervicales de tipos no cubiertos por la vacuna

M. Alexander Otto

Medscape, 24 de junio de 2022

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5909266>

Las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) han sido aclamadas como un éxito: se ha demostrado que disminuyen la incidencia de lesiones cervicales asociadas con los tipos de virus del papiloma humano que se encuentran en la vacuna.[1]

Sin embargo, nueva evidencia sugiere que la vacunación contra el virus del papiloma humano hace que las mujeres sean más susceptibles que sus pares no vacunadas a los genotipos del virus no cubiertos por la vacuna.

Un experto que no participó en la investigación dijo que los nuevos datos "nos dicen que tengamos un poco de cuidado". Aunque los tipos de virus del papiloma humano no incluidos en la vacuna son más raros y menos agresivos, aún pueden causar cáncer.

Los datos provienen del ensayo de la vacuna contra el virus del papiloma humano de Costa Rica, en el que participaron más de 10.000 mujeres de entre 18 y 25 años.[1] La vacuna utilizada en el ensayo fue Cervarix, de GlaxoSmith Kline que cubre las dos principales causas de cáncer cervicouterino, virus del papiloma humano 16 (VPH-16) y 18 (VPH-18), y brinda protección parcial contra otros tres genotipos.

Después de un seguimiento de 11 años, entre las mujeres vacunadas, hubo un exceso de lesiones cervicales precancerosas causadas por genotipos no incluidos en la vacuna, lo que resultó en una eficacia vacunal negativa para esos tipos del virus del papiloma humano.

El aumento no fue suficiente para contrarrestar el beneficio general de la vacunación cuando se consideraron todos los genotipos, señalaron los investigadores, dirigidos por la Dra. Jaimie Shing, Ph. D., investigadora posdoctoral en el National Cancer Institute en Bethesda, Estados Unidos.

Puede seguir leyendo el artículo en el enlace que aparece en el encabezado

Referencia

Shing JZ, Hu S, Herrero R, Hildesheim A, Porras C, Sampson JN, Schussler J, Schiller JT, Lowy DR, Sierra MS, Carvajal L, Kreimer AR; Costa Rica HPV Vaccine Trial Group. Precancerous cervical lesions caused by non-vaccine-preventable HPV types after vaccination with the bivalent AS04-adjuvanted HPV vaccine: an analysis of the long-term follow-up study from the randomised Costa Rica HPV Vaccine Trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jul;23(7):940-949. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00291-1. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35709811; PMCID: PMC9255557.

Las víctimas de los errores en medicación

Frances M. Colón Pratts, Pharm D., CDCES Jixamille Hernández García | Farah Román Vélez, Lizandra Romero Maysonet
Candidatas a Grado Doctoral en Farmacia, Clase 2022 | Colegio de Farmacia, Nova Southeastern University, Recinto de Puerto Rico
https://www.cfpr.org/images/magazine/magazinepdf/RF_ENERO-MARZO_2022-19-30.pdf

A pesar de los cuidados y estrategias que se toman en los escenarios de salud para prevenir los errores en medicación, éstos pueden ocurrir y resultar en daños sustanciales en los implicados. Es crucial atender a los pacientes afectados por dicho error y divulgar de manera apropiada el error en medicación a los mismos. Sin embargo, las víctimas de un error médico van mucho más allá del paciente. Es de suma importancia ofrecer apoyo a todas las víctimas de los errores en medicación, en especial a la segunda víctima, los profesionales de la salud, los cuales muchas veces son abandonados y hasta castigados.

Objetivos

1. Identificar las diferentes víctimas de los errores en medicación.
2. Discutir las implicaciones negativas experimentadas por los afectados en la eventualidad de un error en medicación.
3. Describir el proceso adecuado de divulgación del error en medicación a la primera víctima, sus cuidadores o familiares.
4. Mencionar estrategias de apoyo para los profesionales de la salud involucrados en los errores en medicación.
5. Resaltar el rol del equipo farmacéutico en la divulgación de errores en medicación y en el apoyo a las distintas víctimas de los errores en medicación.

Conclusión

Los profesionales de la salud son seres humanos y el margen de error siempre se encuentra presente aun cuando estos sean experimentados, competentes y estén adecuadamente entrenados.

La meta es hacer todo lo posible para salvaguardar la seguridad de los pacientes y evitar errores en medicación. Ante la ocurrencia de estos errores, el deber ético y la responsabilidad profesional deben ser los impulsos que superen las implicaciones negativas consecuentes a la divulgación de errores. La divulgación de los errores debe ser acertada y estructurada para mitigar las consecuencias negativas en las víctimas de los errores en medicación. Independientemente de la parte responsable de los errores, las instituciones, deben desarrollar una política de divulgación y un modelo de comunicación que funcione mejor para la facilidad de salud.

Cada miembro del equipo farmacéutico tiene su responsabilidad en la protección de la salud de los pacientes. Con una capacitación adecuada los farmacéuticos, técnicos de farmacia y personal administrativo puede ser parte de un proceso efectivo de divulgación de errores en medicación y de apoyo a las segundas víctimas. Las segundas víctimas no deben ser olvidadas, ya que ellas son cruciales en mantener la continuidad y la calidad de los cuidados en los escenarios de salud. El apoyar a la segunda víctima en el proceso de recuperación podría evitar subsecuentes implicaciones negativas en la tercera y cuarta víctima de los errores en medicación. Los escenarios de salud deben crear conciencia y crear programas de apoyo a las segundas víctimas que les permita manejar sus emociones al obtener una atención asertiva, empática, confidencial y sin prejuicios.

Puede leer el documento completo en español en el enlace que aparece en el encabezado

Los errores médicos en los pacientes con VIH pueden ser "graves"

(*Things Can Go Downhill' From Med Errors for Patients With HIV*)

Gina Shaw

Pharmacy Practice News, 20 de mayo de 2022

<https://www.pharmacypracticenews.com/Online-First/Article/06-22/-Things-Can-Go-Downhill-From-Med-Errors-for-Patients-With-HIV-/67037>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: iatrogénica médica, transición entre niveles de atención, errores en la medicación al hospitalizar pacientes, sobredosificación, infradosificación, omisión del tratamiento

Los errores relacionados con la terapia antirretroviral (TAR) entre los pacientes hospitalizados con VIH pueden tener un impacto negativo significativo a largo plazo, incluyendo el fracaso del tratamiento y la resistencia a los medicamentos, así como el aumento de los costos de atención médica, dijo Meshell Maxam, PharmD, en la reunión 2022 Making a Difference in Infectious Diseases 2022 Stewardship.

"Después del primer error de medicación, las cosas se pueden deteriorar para estos pacientes," dijo el Dr. Maxam, un especialista en farmacia clínica de VIH / enfermedades infecciosas que trabaja en Kaiser Permanente, en Atlanta.

Los estudios muestran que los errores de medicación son frecuentes entre los pacientes hospitalizados con VIH, señaló el Dr. Maxam. Un estudio prospectivo realizado en la Universidad de Florida descubrió que el 77% de los pacientes con experiencia en el uso de medicación antirretroviral (ARV) sufrieron infecciones oportunistas (IO) relacionadas con errores en la medicación, siendo los tipos de error más frecuentes los siguientes:

- saltarse dosis (20%),
- subdosificación (13%),
- sobredosificación (13%),
- omisión de terapia (13%), e
- interacción entre medicamentos (12%).

"Se produjeron 2,7 errores por paciente, y el 54% de los errores se produjeron durante las primeras 24 horas del ingreso", señaló el Dr. Maxam.

Tres grandes estudios sobre errores de medicación en pacientes hospitalizados con VIH realizados en importantes centros médicos académicos revelaron que la tasa de errores oscilaba entre el 35% y el 55%.

"Los errores más frecuentes entre los pacientes que llegaron con componentes de medicación antirretrovirales fue que se dejara de tomar uno o incluso que no se reiniciara el régimen", dijo el Dr. Maxam. "Otros errores frecuentes tenían que ver con la dosis y las interacciones entre medicamentos. Lo que es aún más preocupante es que tras identificar esos errores, entre el 6% y el 66% de ellos no se corrigieron. Así que tenemos trabajo que hacer" (J Antimicrob Chemother 2014;69[1]:262-267; Ann Pharmacother 2013;47[7-8]:953-960; póster 1048 presentado en la IDWeek 2012).

Una revisión de los regímenes de ARV por parte de un equipo del programa de administración de antimicrobianos (ASP) puede disminuir significativamente los errores de medicación, según el Dr. Maxam. Un estudio comparó las tasas de error antes y después de la implementación de una intervención de ayuda farmacéutica. Aunque las tasas globales de errores de medicación eran comparables (119 antes y 124 después de su implantación), la diferencia en los errores detectados y corregidos era espectacular. Sólo se detectaron 13 de los 119 errores que se produjeron antes de la intervención (11%), en comparación con 105 de los 124 errores posteriores a la intervención (85%; $P < 0,001$). Los errores al alta fueron 106 en el grupo previo a la intervención y 18 en el grupo posterior ($P < 0,001$) (Ann Pharmacother 2020;54[8]:767-774).

6 estrategias de la TAR para evitar los errores

1. Seguimiento y notificación de la utilización. "Si se añade un antirretroviral a su formulario, es importante evaluar posteriormente cómo se está utilizando", dijo el Dr. Maxam, PharmD. "¿Se está administrando a los pacientes adecuados? ¿Debería usarse?"
2. Conciliación de la medicación rápida y precisa. "El farmacéutico que le administra los antirretrovirales debe ser capaz de tomar la lista de medicamentos del paciente y averiguar lo que el paciente debería estar recibiendo, ya sea comunicándose con farmacia previa o con la clínica de VIH, y asegurar que la lista de medicamentos sea exacta", dijo.
3. Asistencia en la transición de la atención y vinculación con la atención comunitaria. "Es importante contar con un proceso que permita a los pacientes obtener un suministro urgente de sus antirretrovirales para tres días, pero también es esencial vincularlos a la atención médica", dijo el Dr. Maxam. "No se beneficia a nadie si se les da una receta para 30 días, pero no hay una clínica de enfermedades infecciosas a la que acudir".
4. Optimizar los conjuntos de órdenes. "Esto lleva mucho trabajo en la fase inicial, pero te libera de posibles errores en la fase final", dijo. "Además de crearlos, hay que revisarlos periódicamente para optimizarlos".
5. Auditorías prospectivas y retroalimentación.
6. Gestionar el formulario. "Hay que entender cuáles son los regímenes más frecuentes y cómo sortear los medicamentos más costosos y seguir ofreciendo lo que el paciente necesita", dijo.

Uso de medicamentos por los niños de la cohorte de nacimiento de Pelotas (Brasil) de 2015 con edades comprendidas entre los tres meses y los cuatro años.

(Medication use in children from the 2015 Pelotas (Brazil) birth cohort aged between three months and four years).

Fariñas-Antúnez S, Silveira MPT, Domingues MR, Silveira MFD, Bertoldi AD.

Cad Saude Publica. 2022 Apr 20;38(3):e00117221. doi: 10.1590/0102311X00117221. PMID: 35476048.

<http://old.scielo.br/pdf/csp/v38n3/1678-4464-csp-38-03-e00117221.pdf>

Resumen

El consumo de medicamentos es una parte importante del proceso de salud y la prevalencia de su uso entre bebés puede llegar a un 65% durante los primeros meses de vida. El excesivo consumo de medicamentos podría producir a un incremento de los daños potenciales frente a sus beneficios.

Teniendo esto en cuenta, el objetivo de este estudio fue describir el uso de la medicación en niños de 3, 12, 24, y 48 meses. Se aplicaron cuestionarios estandarizados para evaluar los patrones de uso de la medicación y sus covariables. Se investigó el uso de la medicación como uno de los resultados, y se definió como haber recibido alguna medicación en los últimos 15 días antes de la entrevista. Se describió la prevalencia del uso de la medicación y los intervalos de confianza de 95% (IC95%), usando tests chi-cuadrado. También se informó la fuente de prescripción y la frecuencia del consumo, junto con la medicación más frecuente en cada seguimiento. La prevalencia en el uso de la medicación

fue de un 67,2% (IC95%: 65,8; 68,6), 68,2% (IC95%: 66,8; 69,6), 52,4% (IC95%: 50,9; 54,0), 47,2% (IC95%: 45,7; 48,8), a los 3, 12, 24, y 48 meses, respectivamente.

Se observó una disminución en la proporción de medicamentos recetados médicamente y un incremento en la automedicación a lo largo de los años. Los medicamentos más frecuentemente usados fueron para trastornos gastrointestinales (A03), vitaminas (A11), analgésicos (N02), antiinflamatorios (M01), y preparados nasales (R01). Descubrimos que más de un 50% del consumo de medicinas era entre niños menores de 4 años. Estos resultados subrayan la necesidad de avisar a los cuidadores sobre la importancia de una revisión profesional apropiada y de emitir la receta antes de la administración del medicamento a niños.

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

Uso de antiinflamatorios no esteroideos en los ancianos: una revisión integradora

(Utilização de anti-inflamatórios não esteroides em idosos: uma revisão integrativa).

da Silva Oliveira D, Roseno Guimarães I, Amanda Sousa Rêgo M, Tianeze de Castro C, & Santana Coelho da Silva, L. (2022). *Revista Saúde.Com*, 2022; 18(1). <https://doi.org/10.22481/rsc.v18i1.9372>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo describir los principales AINEs que utilizan los ancianos y las consecuencias de su uso en este grupo de pacientes. Se hizo una revisión bibliográfica integradora. Para la selección de artículos se utilizaron tres bases electrónicas de datos: National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) y Virtual Health Library (BVS) utilizando los descriptores de ciencias de la salud previamente identificados. Se identificaron 216.320 artículos en las bases de datos consultadas, tras un análisis basado en los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 26 artículos

para incluir en esta revisión. En total, se observó que los fármacos más mencionados fueron: diclofenaco (15,8%), ácido acetilsalicílico (14,5%), ibuprofeno (13,16%), dipirona (9,2%) y paracetamol (8%). El uso inadecuado de los AINE se debía a la prescripción inadecuada para los ancianos (36,36%) y a la automedicación (33,3%). Los ancianos constituyen una población muy vulnerable al uso de AINE y a la automedicación. La mayoría de estas personas hacen uso de esta clase de fármacos debido al poco conocimiento que tienen de ellos y de los daños que pueden causarles.

Intoxicación no intencionada por anticatarrales: medicamentos poco útiles y potencialmente tóxicos

Colom Gordillo et al.

Anales de Pediatría, publicado el 16 de mayo de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.04.010>

Resumen

Introducción. El uso de medicamentos para aliviar los síntomas del «resfriado común» en los niños es muy frecuente. A la falta de evidencia científica que avale su utilidad se suma la potencial toxicidad, habiéndose descrito intoxicaciones graves e incluso letales. El objetivo de este estudio es describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes atendidos en un servicio de urgencias pediátricas por sospecha de intoxicación no intencionada por anticatarrales.

Material y métodos. Estudio analítico-observacional de los pacientes con edad inferior a 18 años atendidos en un servicio de urgencias pediátricas por sospecha de intoxicación no intencionada por un medicamento anticatarral, entre julio-2012 y junio-2020. Se clasificó la gravedad según el Poisoning Severity Score (PSS): PSS-0 = sin toxicidad; PSS-1 = toxicidad leve; PSS-2 = moderada; PSS-3 = grave; PSS-4 = letal. Si la intoxicación se produjo en el transcurso de un tratamiento con el medicamento, se determinó si la edad del paciente estaba incluida en las indicaciones terapéuticas según ficha técnica.

Resultados. Se recogieron 63 casos. Los medicamentos implicados fueron: anticongestivos y mucolíticos (31; 49,2%), antitusígenos (26; 41,2%), broncodilatadores orales (6; 9,5%). Se clasificaron según gravedad en: PSS-0 = 40 (63,5%), PSS-1 = 21 (33,3%), PSS-2 = 1 (1,6%) y PSS-3 = 1 (1,6%). En 29 pacientes (46%) existía antecedente de uso terapéutico; de estos, en 15 casos (51,7%) la edad del paciente era inferior a la recomendada en ficha técnica. En 14 pacientes (22,2%) la intoxicación se produjo por error en la dosis administrada por los cuidadores.

Conclusión. Aunque la evidencia científica no recomienda medicamentos anticatarrales en niños, se siguen produciendo intoxicaciones no intencionadas por estos fármacos, en ocasiones moderadas o graves.

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

¿Abusamos de los somníferos?

María Ángeles Bonmatí Carrión

The Conversation, 23 de mayo de 2022

<https://theconversation.com/abusamos-de-los-somniferos-182443>

Según el último [informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes \(JIFE\)](#), elaborado con datos pre-pandemia, España encabezaría la lista mundial de países en los que más medicamentos para dormir se consumen. Entre ellos, destacan las benzodiazepinas, fármacos psicotrópicos que se utilizan para tratar casos leves de ansiedad, insomnio y trastornos emocionales, con más de 50 dosis por cada mil habitantes.

En Latinoamérica, [según el informe de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas \(CICAD\) sobre el consumo de drogas en las Américas](#), realizado con datos

de la pasada década, existe una prevalencia de en torno al 1-2 % de consumo de tranquilizantes sin prescripción médica en países como Costa Rica, El Salvador, Uruguay, Bolivia o Chile. En este último, su Instituto de Salud Pública reveló la venta de 2.890.661 unidades de Zopiclona en 2021, un fármaco análogo a las benzodiazepinas. En Uruguay, las benzodiazepinas constituyen el tercer grupo de drogas más consumidas tras el alcohol y el tabaco.

La pandemia de covid-19 no ha hecho sino empeorar la situación: datos de la [Agencia Española de Medicamentos y](#)

[Productos Sanitarios \(Aemps\) del Ministerio de Sanidad](#) sugieren que en 2021 se incrementó en un 7,5 % el consumo de hipnóticos y sedantes con respecto a 2019.

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

El programa Medicare en 2019, gastó US\$1.800 millones en medicamentos sin beneficios clínicos confirmados
(*Medicare program spent \$1.8 billion in 2019 on drugs without confirmed clinical benefits*)

Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health

MedicalXpress, 24 de mayo de 2022

<https://medicalxpress.com/news/2022-05-medicare-spent-billion-drugs-clinical.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: aprobación acelerada, gasto farmacéutico, despilfarro en medicamentos, comportamiento de la industria farmacéutica, agencias reguladoras de medicamentos, comercialización de medicamentos sin evidencia de eficacia

El 2019, el gobierno federal de EE UU gastó unos US\$1.800 millones de los fondos de Medicare en medicamentos cuyos beneficios clínicos aún no han sido confirmados por la FDA, según sugiere un nuevo estudio dirigido por investigadores de la Escuela de Salud Pública Bloomberg de Johns Hopkins.

La FDA aprueba alrededor de 50 nuevos medicamentos cada año, después de que los ensayos clínicos y el análisis de los datos demuestren su seguridad y eficacia. Para agilizar el suministro de nuevos fármacos potencialmente beneficiosos a los pacientes gravemente enfermos, algunos de estos nuevos medicamentos se aprueban a través de la vía de aprobación acelerada de la FDA. Esta vía permite la aprobación de un fármaco en base de lo que se conoce como criterio de valoración sustituto o indirecto. Normalmente se trata de un criterio de valoración biológico, como el tamaño del tumor, pero no de un criterio de beneficio clínico, como la mejora de la supervivencia. Según el programa, las empresas farmacéuticas deben demostrar el beneficio clínico del medicamento mediante un ensayo de confirmación.

El estudio reveló que estos ensayos confirmatorios pueden tardar años en completarse, y que algunos fármacos llevan más de cinco años en el mercado sin que se confirme su beneficio clínico.

Los resultados se publicaron en línea el 24 de mayo en la revista *Annals of Internal Medicine*.

"Algunos pacientes acaban tomando fármacos durante años cuyos beneficios no han sido probados cuando podrían estar tomando medicamentos alternativos que son más eficaces", dice el doctor Gerard Anderson, profesor de los departamentos de Política y Gestión Sanitaria y de Salud Internacional de la Escuela Bloomberg. "Los pacientes y el gobierno están pagando mucho por medicamentos que pueden no funcionar".

Medicare es el programa federal que cubre a los estadounidenses mayores de 65 años, así como a los menores de 65 años con discapacidad. En su análisis, los investigadores identificaron 45 medicamentos con 69 indicaciones -usos para enfermedades o condiciones específicas- en el programa de aprobación acelerada de la FDA de 2019. Utilizando datos anónimos de facturas de

Medicare, los investigadores encontraron que el programa de pago por servicio de Medicare gastó US\$1.200 millones en 36 de estos medicamentos que en 2019 se prescribieron para 55 indicaciones. La mayoría, 45 indicaciones o el 82%, fueron para indicaciones relacionadas con el cáncer. Esto representó el 72% del gasto de Medicare en medicamentos aprobados por la vía acelerada en 2019. En general, los beneficiarios de Medicare incurrieron en gastos de bolsillo para estos medicamentos que alcanzaron los US\$209 millones en 2019. Extrapolando a Medicare Advantage, un plan alternativo de Medicare que ofrecen las aseguradoras privadas, el gasto total de Medicare en estos medicamentos en 2019 fue de US\$1.800 millones.

El estudio encontró que, en 2020 y 2021, siete medicamentos para 11 indicaciones fueron retirados de la vía acelerada de la FDA. Estos siete medicamentos para 11 indicaciones representaron aproximadamente US\$187 millones en el gasto de pago por servicio de Medicare en 2019. Los autores señalan que es posible que este año y en el futuro se retiren otras indicaciones.

En el sistema actual, que se remonta a 1992, las empresas farmacéuticas tienen pocos incentivos financieros para completar los ensayos clínicos para confirmar todos los beneficios de un medicamento, ya que los medicamentos se pueden comercializar bajo el programa de aprobación acelerada. Los autores del estudio sugieren que se establezca un límite a la duración del permiso de comercialización de los medicamentos aprobados por la vía acelerada, antes de que se confirme su beneficio clínico. Otro posible incentivo sería que Medicare ofreciera pagos más bajos por los fármacos que no han establecido su beneficio clínico.

Los autores recomiendan que el Congreso reconsidere la vía de aprobación acelerada de la FDA cuando reautorice este año la Ley de Tasas de Uso de Medicamentos Recetados de la FDA. Esta ley exige que los fabricantes de medicamentos paguen unas tasas que facilitan la regulación y revisión de los fármacos de venta con receta por parte de la agencia, unos fondos que en la actualidad representan aproximadamente la mitad del presupuesto de US\$6.000 millones de la FDA.

"Queremos estar seguros de que la gente toma medicamentos que funcionan", añade Anderson. "El gobierno no debería gastar dinero en medicamentos que no tienen esa garantía durante un período tan prolongado".

Los científicos descubren que los peces de Florida consumen un número alarmante de medicamentos de venta con receta (Florida fish are on an alarming number of prescription drugs, scientists discover)

Louise Boyle

Independent, 31 de mayo de 2022

<https://www.independent.co.uk/climate-change/news/florida-fish-ocean-pharmaceutical-drugs-b2091205.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)*

Tags: plantas depuradoras, eliminación de antibióticos, industria pesquera, depuración de medicamentos, contaminación de agua marina por medicamentos

Estos descubrimientos son el resultado de un estudio de tres años de duración sobre los macabíes de la Bahía de Biscayne y los Cayos de Florida

Durante una investigación sobre la contaminación farmacéutica de las especies marinas, se descubrieron diecisiete medicamentos de venta con receta diferentes en un solo pez de la Florida.

Los hallazgos se derivan de un estudio de tres años de duración realizado por la Universidad Internacional de Florida (FIU) y el Bonefish & Tarpon Trust (BTT) sobre los macabíes de la Bahía de Biscayne y los Cayos de Florida.

Los investigadores analizaron la sangre y otros tejidos de 93 macabíes que suelen nadar en aguas costeras e insulares poco profundas.

Encontraron una media de siete productos farmacéuticos por macabí, y 17 productos farmacéuticos en un solo pez. La lista de fármacos incluye medicamentos para la presión arterial, antidepresivos, medicamentos para la próstata, antibióticos y analgésicos.

También se encontraron medicamentos en las especies de las que se alimentan los macabíes, incluyendo cangrejos, camarones y otros peces, lo que sugiere que hay más especies marinas de la Florida que están expuestas a esta contaminación.

Los productos farmacéuticos terminan en el océano al verter las aguas residuales humanas que las plantas de tratamiento de agua no han descontaminado suficientemente.

Incluso en dosis bajas, la exposición a los fármacos puede afectar el comportamiento de los peces y ser perjudicial para su reproducción, migración y supervivencia

La investigadora principal, Jennifer Rehage, ecóloga de costas y peces y profesora asociada del Instituto de Medio Ambiente de la FIU, calificó los resultados como "verdaderamente alarmantes".

"Los productos farmacéuticos son una amenaza invisible, a diferencia de las floraciones de algas o las aguas turbias. Sin embargo, estos resultados nos indican que son una amenaza formidable para la industria pesquera, y ponen de relieve la necesidad urgente de abordar nuestros problemas de infraestructura de aguas residuales, que vienen de lejos", afirmó la profesora Rehage en un comunicado.

Los investigadores señalaron que, aunque en EE UU se despachan 5.000 millones de recetas al año, no hay normas medioambientales para la eliminación de estos fármacos en el mundo.

Y no sólo los peces de Florida se ven afectados por los medicamentos. Un estudio, publicado a principios de este año en la revista académica PNAS [1,2], descubrió la presencia de productos farmacéuticos en más del 25% de los sitios donde se hicieron análisis, a lo largo de 258 ríos de todo el mundo, incluyendo el Amazonas y el Támesis.

Una cuarta parte de los lugares estaban contaminados, incluyendo con antibióticos como el sulfametoxazol y la ciprofloxacina, y el medicamento para la alergia loratadina.

Algunos de los ingredientes farmacéuticos activos que se detectaron con más frecuencia en esos lugares fueron el medicamento para la diabetes metformina, el medicamento para la epilepsia carbamazepina y la cafeína.

Referencias

1. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Feb 22;119(8):e2113947119. doi: 10.1073/pnas.2113947119. PMID: 35165193; PMCID: PMC8872717.
2. Bouzas-Monroy, A., Wilkinson, J.L., Melling, M. and Boxall, A.B.A. (2022), Assessment of the Potential Ecotoxicological Effects of Pharmaceuticals in the World's Rivers. *Environ Toxicol Chem*, 41: 2008-2020. <https://doi.org/10.1002/etc.5355>

La mitad de los ríos del mundo están contaminados con medicamentos recetados y de venta libre

El Economista, 14 de junio de 2022

<https://eleconomista.com.ar/actualidad/la-mitad-rios-mundo-estan-contaminados-medicamentos-recetados-venta-libre-n54270>

La mitad de los ríos del mundo están contaminados con medicamentos recetados y de venta libre, según un estudio reciente. Los investigadores encontraron que esta contaminación varía desde antibióticos, antidepresivos y analgésicos hasta anticonceptivos orales, pastillas para la alergia y tranquilizantes.

Un equipo de la Universidad de York, dice que el río Clyde en Escocia es el más contaminado farmacéuticamente en el Reino

Unido, y que el medicamento para la epilepsia carbamazepina es el más común que se encuentra en casi el 70% de los ríos británicos.

- De los 54 sitios de muestreo solo en el Reino Unido, los autores del estudio detectaron varias drogas en 50.
- Los niveles son potencialmente tóxicos para los humanos.

- Los peces y otros animales salvajes también están en riesgo, una situación que pone en peligro los ecosistemas locales.
- Los medicamentos que se dirigen a las hormonas, por ejemplo, han inducido cambios de sexo en animales marinos.

El estudio encontró que más del 43% de los ríos en todo el mundo mostraban cantidades "preocupantes" de ingredientes farmacéuticos activos (API), y 23 superaban los considerados "seguros". Los hallazgos provienen de un estudio de 1052 ubicaciones en 104 países de todo el mundo, lo que lo convierte en el análisis más grande de este tipo [1,2].

"Con 127 colaboradores en 86 instituciones en todo el mundo, el Proyecto de Monitoreo Global de Productos Farmacéuticos es un excelente ejemplo de cómo la comunidad científica mundial puede unirse para abordar problemas ambientales a gran escala", dijo el codirector del proyecto, John Wilkinson en un comunicado [3].

¿Cómo llegan las drogas a las vías fluviales?

Los autores del estudio dicen que estos productos químicos ingresan al medio ambiente durante su producción, uso y eliminación. Es más probable que aparezcan en aguas superficiales como arroyos, ríos, lagos, embalses y humedales.

Los descubrimientos indican que la contaminación es un problema global que está dañando los ríos desde el Támesis hasta el Amazonas.

"Sabemos desde hace más de dos décadas que los productos farmacéuticos llegan al medio ambiente acuático donde pueden afectar la biología de los organismos vivos. Pero uno de los mayores problemas que hemos enfrentado al abordar este problema es que no hemos sido muy representativos al monitorear estos contaminantes, con casi todos los datos enfocados en unas pocas áreas seleccionadas en América del Norte, Europa Occidental y China", continúa Wilkinson.

Los estudios han demostrado que las píldoras anticonceptivas y otros estrógenos sintéticos causan trastornos hormonales. Las aguas contaminadas con el popular analgésico Diclofenaco han provocado una disminución notable de las poblaciones de buitres en el subcontinente indio, lo que tiene un impacto potencial en la salud humana.

También se ha demostrado que los antidepresivos afectan el comportamiento de los peces, lo que podría alterar la cadena alimentaria al hacerlos más propensos a los depredadores. Los científicos temen que la presencia de compuestos antimicrobianos en el medio ambiente contribuya a la creación de bacterias resistentes a los medicamentos, lo que fomenta la aparición de superbacterias mortales.

"La falta de datos de monitoreo de API globales significa que para muchas regiones del mundo no tenemos idea del nivel de

impactos potenciales", dice la coautora del estudio, Alejandra Bouzas-Monroy, en un comunicado. "Por lo tanto, utilizamos un conjunto de datos único sobre las concentraciones de 61 API de alto uso en ríos de 104 países para realizar la primera evaluación holística verdaderamente global de sus posibles efectos ecotoxicológicos".

"Los ríos que fueron monitoreados contendrán no solo API sino también otros contaminantes como químicos industriales, pesticidas y metales", dice Bouzas-Monroy. "Nosotros, por primera vez, presentamos una evaluación global de los posibles impactos ecotoxicológicos en los ecosistemas acuáticos".

"Demostramos que aproximadamente el 43,5 % de las ubicaciones de los ríos en todo el mundo tienen concentraciones en las que se podrían esperar efectos ecotoxicológicos, y se espera que algunas ubicaciones sufran efectos en múltiples niveles tróficos y puntos finales", continúa la investigadora. "Si queremos cumplir los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas, en particular el Objetivo 6, 'Agua limpia y saneamiento', necesitamos abordar urgentemente el problema global de la contaminación farmacéutica".

Los investigadores agregan que las regiones más afectadas del mundo son las que menos se han analizado: África subsahariana, América del Sur y partes del sur de Asia. Menos de una cuarta parte de las aguas residuales recibe el tratamiento de limpieza adecuado y la tecnología no puede filtrar la mayoría de los productos farmacéuticos.

El equipo espera que un mayor monitoreo conduzca a estrategias que limiten los efectos. Un escáner de última generación en York identificó propranolol, un bloqueador beta para enfermedades cardíacas, y loratadina, el medicamento para la alergia.

Otros medicamentos encontrados en los ríos incluyeron los antibióticos comunes sulfametoxazol y ciprofloxacina para infecciones bacterianas. Pueden interrumpir las capacidades reproductivas de los organismos, alterar el comportamiento o la fisiología e incluso cambiar la frecuencia cardíaca. Las estimaciones muestran que la cantidad de drogas que se filtran en las vías fluviales aumentará en dos tercios antes de 2050, poniendo en peligro los ecosistemas de agua dulce.

Referencias

1. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Feb 22;119(8):e2113947119. doi: 10.1073/pnas.2113947119. PMID: 35165193; PMCID: PMC8872717.
2. Bouzas-Monroy, A., Wilkinson, J.L., Melling, M. and Boxall, A.B.A. (2022), Assessment of the Potential Ecotoxicological Effects of Pharmaceuticals in the World's Rivers. Environ Toxicol Chem, 41: 2008-2020. <https://doi.org/10.1002/etc.5355>
3. <https://www.york.ac.uk/news-and-events/news/2022/research/global-study-pharmaceutical-pollution-rivers/>