

Boletín Fármacos: *Prescripción, Farmacia y Utilización*

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



Volumen 26, número 3, agosto 2023



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

Editores

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

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesores en Farmacología

AlbínChaves, Costa Rica
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Nazarena Galeano, Argentina
Araceli Hurtado, México
Enrique Muñoz Soler, España

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia

Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España
Jaime Escobar, Colombia
Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Duilio Fuentes, Perú
Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos
Volnei Garrafa, Brasil
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Fernando Hellmann, Brasil
Luis Eduardo Hernández Ibarra, México
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Mariano Madurga, España
Ricardo Martínez, Argentina
Gonzalo Moyano, Argentina
Peter Maybarduk, Estados Unidos
Gabriela Minaya, Perú
Julián Pérez Peña, Cuba
Francisco Rossi, Colombia
Luis Carlos Saíz, España
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Jan Helge Solback, Noruega
Juan Carlos Tealdi, Argentina
Federico Tobar, Panamá
Claudia Vaca, Colombia
Susana Vázquez, Perú
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

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.8200702

Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)

Novedades sobre la Covid

Elasomerán (Spikevax) y covid-19 en niños de 6 a 11 años Rev Prescrire 2023; 32 (246): 67	1
Vacuna contra la covid-19 inactivada y adyuvada (Covid-19 Vaccine Valneva) para adultos menores de 50 años Rev Prescrire 2023; 32 (246): 68	2
Nueva guía de consenso sobre las complicaciones neurológicas de la covid-19 persistente Alicia Ault	3
Hidroxicloroquina en pacientes con covid 19 no hospitalizados: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios Lucchetta R, Matuoka JY, Oliveira Junior HA et al,	4
Uso de ivermectina y atazanavir en el tratamiento del covid-19: una revisión de su nivel de utilización Milanez Oliveira FB, Nogueira Coutinho E et al.	5
Exhaustividad y distorsión en la información sobre los ensayos clínicos aleatorios covid-19 publicados en los resúmenes de medRxiv y en los de los artículos correspondientes Spungen H, Burton J, Schenkel S, Schriger DL.	5
Actividades de farmacia asistencial durante la pandemia por la Covid-19 Luis Guillermo Jiménez Herrera	6

Herramientas Útiles

Criterios STOPP/START para prevenir la prescripción potencialmente inapropiada en personas mayores: versión 3. O'Mahony, D., Cherubini, A., Guiteras, A.R. et al.	7
Reino Unido. Tendencia creciente de hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos: ¿podemos frenar la marea? Walker LE, Pirmohamed M	7
Guía de herramientas y prácticas más idóneas para las revisiones sistemáticas Kolaski, K., Logan, L.R. & Ioannidis, J.P.A.	8
El éxito sueco en la lucha contra la resistencia a los antibióticos puede servir de inspiración a otros países React, 3 de mayo de 2023	9

Innovación

La evaluación de Prescrire de los medicamentos nuevos en 2022: una breve reseña Rev Prescrire 2023; 32 (247): 99	9
2.109 ensayos oncológicos aleatorizados describen continuas y escasas mejoras en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global a lo largo de 50 años Parish AJ, Alina Cristea I, Schuit E, Ioannidis JPA	11
Abrocitinib (Cibinqo) para el eccema atópico Rev Prescrire 2023; 32 (247): 92	11
Anifrolumab (Saphnelo) para tratar el lupus eritematoso sistémico cuando falla el tratamiento de referencia Rev Prescrire 2023; 32 (248): 117-119	13
Belimumab (Benlysta) para la nefritis lúpica Rev Prescrire 2023; 32 (247): 96	16
Blinatumomab (Blincyto) para niños con leucemia linfoblástica aguda en primera recaída Rev Prescrire 2023; 32 (248): 129	17
Dabigatrán (Pradaxa) para la trombosis venosa en niños y adolescentes Rev Prescrire 2023; 32 (248): 124-125	18
Degarelix (Firmagon) para el cáncer de próstata localizado o localmente avanzado Rev Prescrire 2023; 32 (248): 125	19

Delamanid (Delytba) para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos en niños y adolescentes Rev Prescrire 2023; 32 (246): 61	19
Empagliflozina (Jardiance) para la insuficiencia cardíaca crónica Rev Prescrire 2023; 32 (246): 62-63	20
Eszopiclona (Noxiben) para el insomnio Rev Prescrire 2023; 32 (247): 98	22
Filgotinib (Jyseleca) para la colitis ulcerosa Rev Prescrire 2023; 32 (248): 122	23
Inclisiran. No hay datos significativos de resultados cardiovasculares para inclisiran. Drug and Therapeutics Bulletin 2023;61:86.	24
Lenvatinib (Kisplyx) + pembrolizumab (Keytruda) como tratamiento de primera línea para el cáncer renal avanzado Rev Prescrire 2023; 32 (247): 91	25
Revisión del mavacamten, un nuevo fármaco para la miocardiopatía hipertrófica Worst Pills, Best Pills. Abril de 2023	26
Mepolizumab (Nucala) para algunos pacientes con síndrome hipereosinofílico Rev Prescrire 2023; 32 (248): 127	28
Mepolizumab (Nucala) para la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis Rev Prescrire 2023; 32 (248): 126-127	28
Naldemedina (Rizmoic) para el estreñimiento inducido por opioides Rev Prescrire 2023; 32 (246): 71	30
Los parches de nitroglicerina no mejoran los síntomas de la menopausia Medscape en español, 22 de junio de 2023	31
Odevixibat (Bylvay) para la colestasis intrahepática familiar progresiva Rev Prescrire 2023; 32 (247): 89-90	32
Pegcetacoplán (Aspaveli) para la hemoglobinuria paroxística nocturna tras el fracaso de un inhibidor del complemento C5 Rev Prescrire 2023; 32 (246): 72	34
Pralsetinib (Gavreto) para el cáncer pulmonar metastásico con mutación en el gen RET Rev Prescrire 2023; 32 (246): 70	35
Risankizumab (Skyrizi) para la artritis psoriásica Rev Prescrire 2023; 32 (247): 97	36
Rucaparib para el cáncer de ovario recurrente: se retira una indicación autorizada con imprudencia Rev Prescrire 2023; 32 (246): 73	36
Satralizumab (Enspryng) para la neuromielitis óptica Rev Prescrire 2023; 32 (246): 69	37
Sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa) para la hepatitis C crónica a partir de los tres años Rev Prescrire 2023; 32 (247): 95	38
Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (Vosevi) para la hepatitis C en adolescentes Rev Prescrire 2023; 32 (246): 74	39
Sotorasib (Lumykras) para el cáncer pulmonar no microcítico con mutación KRAS G12C Rev Prescrire 2023; 32 (248): 123-124	39
Tafasitamab (Minjuvi) para el linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante o refractario Rev Prescrire 2023; 32 (248): 128	41
Tirzepatide. Para recomendar a la tirzepatida en el tratamiento de la diabetes tipo 2 se requiere más evidencia NICE, 27 de junio de 2023	42
Tofacitinib (Xeljanz) para la artritis idiopática juvenil Rev Prescrire 2023; 32 (246): 66	42
Vericiguat (Verquvo) para la insuficiencia cardíaca crónica después de una descompensación Rev Prescrire 2023; 32 (246): 64-65	43

Resistencia Antimicrobiana

La OMS pone en marcha una red mundial para detectar y prevenir las amenazas de enfermedades infecciosas OMS	45
La OMS esboza 40 prioridades de investigación sobre la resistencia a los antimicrobianos OMS, 22 de junio de 2023	46
Factores de la cadena de suministro y gestión de antimicrobianos Kamere N, Rutter V, Munkombwe D et al.	47
Impulsores mundiales de la resistencia a los antimicrobianos: estudio ecológico a nivel nacional en la interfaz hombre-animal Allel K, Day L, Hamilton A, Lin L et al.	48
Investigación operativa para el abordaje de la resistencia a los antimicrobianos OPS	48
Amoxicilina y cefalosporinas de tercera generación. Nefrotoxicidad de la amoxicilina y de las cefalosporinas de tercera generación: Una revisión actualizada Garnier AS, Drablier G, Briet M. et al.	51
Evolución de las políticas de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos desde la perspectiva de la salud humana en Brasil: revisión exploratoria Aguiar JN, Carvalho IPSE, Domingues RAS, Souto Maior MCL, Luiza VL, Barreto JOM, et al.	51
Resistencia a antibióticos en patógenos causantes de sepsis en un hospital regional de Colombia María Nayeli Ortega Villegas	52
EE UU. Resistencia a los antibióticos: Las agencias federales han tomado medidas para combatir la amenaza, se requieren más GAO-23-106776, 28 de abril de 2023	52
Europa. Uso prudente de los antibióticos y más investigación para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos Parlamento Europeo	53
Lucha contra la resistencia a los antimicrobianos: el Consejo adopta una Recomendación Consejo Europeo, 13 de junio de 2023	55
Declaración de ReAct (Acción contra la resistencia a los antibióticos) en respuesta a la propuesta de la Comisión Europea para revisar la legislación farmacéutica de la UE React, 26 de abril de 2023	56
Europa. Innovación en antibióticos análisis y propuestas de Salud Por Derecho Salud por Derecho, mayo 2023	56

Cannabis Medicinal

Impacto de las leyes estatales sobre el cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico no oncológico en EE UU McGinty EE, Kayla N. Tormohlen KN, Seewald NJ, et al.	59
Trastorno por consumo de cannabis y riesgo posterior de depresión unipolar psicótica y no psicótica y trastorno bipolar Jefsen OH, Erlangsen A, Nordentoft M, Hjorthøj C.	59
Nuevas guías sobre el uso del cannabis para el control del dolor crónico Liz Scherer	60
Medicamentos que no se deben consumir con cannabidiol Salud y Fármacos	62

Prescripción

Los conflictos de interés podrían haber afectado las guías de tratamiento del asma Salud y Fármacos	62
--	----

Asociación entre los fármacos que han sido aprobados por la vía acelerada (AA) y su inclusión en las guías de tratamiento oncológico del National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Un estudio transversal. Scheffer Cliff ER, Rome RS, Kesselheim AS, Rome BN	63
Intercambio de medicamentos biosimilares: eficaz, seguro y eficiente Leire Leache, Marta Gutiérrez, Bianka Tirapu, Javier Preciado	64
La Comisión de Servicios Preventivos de EE UU (USPSTF o United States Preventive Services Task Force) reafirma sus recomendaciones contra el uso de la terapia hormonal por la menopausia para prevenir las enfermedades crónicas Worst Pills, Best Pills. Abril de 2023	64
Ácido tranexámico para la menorragia: trombosis y embolia Rev Prescrire 2023; 32 (247): 106	66
Alergia confirmada a la clorhexidina: una muerte que pudo haberse prevenido Rev Prescrire 2023; 32 (247): 107	67
Corticoides tópicos en la infancia Marta Ramos	67
Colesterol y prevención primaria de la enfermedad cardiovascular: el debate continúa INFAC 2022; 30 (7)	68
Las gliptinas para la diabetes tipo 2, designadas como "No Usar", también aumentan el riesgo de inflamación de la vesícula biliar Worst Pills, Best Pills. Marzo de 2023	69
Insulina glargina concentrada, Toujeo: de Uso Limitado para la diabetes Worst Pills, Best Pills. Abril de 2023	70
Oseltamivir. Evaluación del uso de oseltamivir para prevenir la hospitalización de pacientes ambulatorios con gripe: Una revisión sistemática y meta-análisis. Hanula R, Bortolussi-Courval É, Mendel A, Ward BJ, Lee TC, McDonald EG.	72

Tratamientos contra el cáncer

Inhibidores de la PARP y supervivencia global en cáncer de ovario, se recomienda una reevaluación en todos los ámbitos. Olivier T, Prasad VJ	73
Inhibidores del punto de control inmunitario. Uso adyuvante y neoadyuvante de inhibidores de puntos de control inmunitarios en CPNM Walia A, Prasad V J	74

Tratamientos contra el dolor

La FDA actualiza la información sobre la prescripción de todos los analgésicos opioides para ofrecer orientaciones adicionales sobre su uso seguro FDA, 13 de abril de 2023	74
Función de la buprenorfina en el tratamiento del dolor crónico Sarah Servid, PharmD, Oregon State University Drug Use Research and Management Group	75
Antidepresivos para el tratamiento del dolor en adultos con dolor crónico: un metaanálisis en red Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C et al.	76
Analgésicos opiáceos para el dolor agudo lumbar y cervical (ensayo OPAL): ensayo aleatorizado controlado con placebo Jones CMP, Day RO, Koes BW, Latimer J et al.	77
Prevalencia de dolor y su abordaje terapéutico en niños pasibles de cuidados paliativos asistidos en un centro de referencia de Uruguay Notejane M, Galarraga F, Baggio M et al.	77

Medicamentos Psiquiátricos

Promoción de la “recomendación social” – una posible potente herramienta infrautilizada en salud mental Emilio Pol Yanguas	78
---	----

Naloxona, mitos Emilio Pol Yanguas	79
Recuperando los dos ensayos pivotaes sobre el uso fluoxetina en niños y adolescentes con depresión Gøtzsche PC, Healy D.	80
La negación de la psiquiatría de los horrores de la discinesia tardía Peter C. Gøtzsche-	82
Crítica a los libros de texto de psiquiatría Peter C. Gøtzsche	82
Intervenciones para ayudar a los pacientes a dejar sus antidepresivos: revisión sistemática Peter C. Gøtzsche, Maryanne Demasi	83
Resultados de la reducción hiperbólica de los antidepresivos van Os J, Groot PC	83
El metilfenidato es un tratamiento eficaz para los niños y adolescentes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y provoca efectos no deseados Storebø OJ, Storm MR, Pereira Ribeiro J et al	84
La FDA actualiza las advertencias para mejorar el uso seguro de los estimulantes de venta con receta para tratar el TDAH y otras afecciones FDA, 11 de mayo de 2023	86
Uso médico y tratamiento farmacológico combinado entre los adultos estadounidenses que consumen estimulantes del sistema nervioso central: un análisis transversal Moore TJ, Wirtz PW, Curran JN, et al	86

Farmacia y Dispensación

¿Qué significa el triángulo negro invertido en el prospecto de un medicamento? ¿Es seguro? Rafa Sardiña	87
Acuerdos con farmacias comunitarias para surtir medicamentos esenciales a clientes del sector público en países de ingresos medios y bajos: una revisión del alcance de las consideraciones clave, los retos y las oportunidades Kaplan WA, Cellini CM, Eghan K. et al.	88
Dispensación de antibióticos de venta sin receta en farmacias comunitarias y factores asociados a nivel mundial: una revisión sistemática de métodos mixtos Li J, Zhou P, Wang J, Li H et al.	88
Las farmacias y los ensayos clínicos descentralizados Salud y Fármacos	89
Brasil. Errores de prescripción, dosis, preparación y desperdicio de medicamentos por la distribución individualizada de antimicrobianos a pacientes en unidades de cuidados intensivos neonatales. Haila Kelli dos Santos Vieira, Orenzio Soler, Valéria Regina Cavalcante dos Santos	90
Los prospectos de los medicamentos de Brasil carecen de información adecuada sobre los riesgos potenciales para las personas mayores Freitas VAA, Pereira SL.	90
La FDA propone una nueva guía de medicamentos de fácil lectura para los pacientes llamada "Patient Medication Information" (Información sobre medicamentos para pacientes) FDA, 30 de mayo de 2023	91
España. La AEMPS arranca la segunda fase del proyecto para eliminar el prospecto en papel de los medicamentos de ámbito hospitalario AEMPS, 22 de junio de 2023	91
España. Escopolamina (Escopolamina B. Braun): reacciones adversas por confusión con butilescopolamina (Buscapina, Butilescopolamina Aurovitas) AEMPS, abril 2023	92
México. Encuentran pastillas con fentanilo en farmacias mexicanas de costa a costa Keri Blakinger	93
Perú. Digemid: farmacias que vendan medicamentos sin receta médica serán multadas con S/4.950 Ricardo Mc Cubbin	95

Reino Unido. Lloyds Pharmacy compartió datos confidenciales de sus clientes con los que hacen publicidad dirigida Alex Hern	96
--	----

Utilización

Claves para almacenar en casa de forma correcta los medicamentos Rebeca González Ginés	97
Dos expertos en farmacoepidemiología explican los riesgos de las combinaciones peligrosas de medicamentos de venta libre para el resfriado y de los medicamentos de venta con receta Macarius Mwinisungee Donneyong, Ximena Oyarzún-González	98
Un estudio revela que el horario en que se toma la medicación antihipertensiva una vez al día no influye en los resultados cardiovasculares Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2023	100
La automedicación y la mala aplicación de antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos ponen en riesgo la salud y la vida INVIMA, 24 de abril de 2023	102
Invima advierte sobre el uso inadecuado de productos con el principio activo semaglutida y que estarían siendo utilizados para bajar de peso INVIMA, Gobierno de Colombia 3 de mayo de 2023	103

Novedades sobre la Covid

Elasomerán (Spikevax) y covid-19 en niños de 6 a 11 años

Rev Prescrire 2023; 32 (246): 67

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: vacunas antivíricas, enfermedades víricas en niños, medicina basada en la evidencia, pandemia, ARNm, Moderna

Nada nuevo

Un estudio con 4011 participantes demostró que, en los niños, el *elasomerán* genera una respuesta inmunitaria a corto plazo, pero no demostró tener eficacia clínica.

SPIKEVAX - *elasomerán* en dispersión para inyección intramuscular

• **1000 microgramos** de *elasomerán* en **5 ml** de dispersión

Moderna

■ **Vacuna anticovidica de ARN mensajero**

■ **Nueva indicación:** “*inmunización activa para prevenir la COVID-19 (...) en niños de 6 seis años y mayores*”.

[procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** una dosis de 50 microgramos (0,25 ml), que se debe repetir una vez, 28 días después.

En los niños, la covid-19 rara vez es grave o mortal [1]. En un ensayo clínico ejecutado antes de que la variante ómicron se convirtiera en predominante, el *tozinamerán*, una vacuna de ARN mensajero que se dirige contra la cepa “ancestral” del SARS-CoV-2, fue eficaz para prevenir la covid-19 sintomática en niños de 5 a 11 años [1].

En la UE, se ha ampliado el permiso de comercialización (PC) del *elasomerán* —otra vacuna anticovidica de ARN mensajero que se dirige contra la cepa ancestral, con eficacia clínica demostrada en adultos— para incluir a niños de 6 a 11 años.

Un estudio de inmunogenicidad que no fue diseñado para demostrar un beneficio clínico. La evaluación clínica del *elasomerán* en niños de 6 a 11 años se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo. Incluyó a 4011 participantes que vivían en Canadá o en los Estados Unidos, inscritos entre marzo y agosto de 2021, es decir, antes de que la variante ómicron se convirtiera en la predominante [2,3]. El 9% tenía antecedentes confirmados de infección por SARS-CoV-2. Ninguno estaba inmunodeprimido [2,3]. El objetivo principal del estudio fue evaluar los efectos adversos frecuentes y la inmunogenicidad de la vacuna [3]. Después de una mediana del seguimiento de 51 días tras la segunda dosis, se registraron siete casos de covid-19 sintomática, confirmada por análisis de laboratorio, en un período de 14 días o más después de la segunda dosis. Según la EMA, estos datos no bastan para evaluar la eficacia clínica de la vacuna. En casi

todos los niños vacunados, se informó un aumento en los niveles de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 [3].

Efectos adversos de las vacunas, incluyendo reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento, hinchazón) fueron más frecuentes en el grupo *elasomerán*: se registraron en el 99% de los niños, frente al 65% en el grupo placebo. Lo mismo sucedió con las reacciones graves, que ocurrieron en el 5% frente al 1%, respectivamente [3]. El 86% de los niños en el grupo *elasomerán* padeció una reacción sistémica (fatiga, cefalea, mialgia, artralgia, fiebre, náuseas, vómitos) durante los siete días posteriores a la inyección, frente al 67% en el grupo placebo. Se registraron reacciones sistémicas graves en el 13% frente al 3%, respectivamente [3].

El 5% de los niños en el grupo *elasomerán* padeció una reacción de hipersensibilidad —principalmente erupciones y trastornos respiratorios—, frente al 2% en el grupo placebo. Ninguno padeció una reacción anafiláctica, pero fuera de los ensayos clínicos se informaron casos de esa índole [3,4]. En este ensayo clínico en niños, no hubo casos de miocarditis o pericarditis (efectos adversos conocidos en adolescentes y adultos) [1,3]. Sin embargo, con aproximadamente 4000 participantes, este ensayo clínico no fue diseñado para detectar eventos raros [3].

Los viales de *elasomerán* son los mismos para niños, adolescentes y adultos. Esta presentación multidosis conlleva un riesgo de que se cometan diferentes errores, por ejemplo, de confusión sobre el volumen que se debe extraer para un niño (0,25 ml) comparado con el que se extrae para adolescentes o adultos (0,5 ml para el esquema primario, 0,25 ml para el refuerzo) [4]. Las jeringas precargadas con 50 microgramos de *elasomerán* están autorizadas en la UE, pero, para el 21 de octubre de 2022, no estaban disponibles en Francia [4].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Moderna nos proveyó documentos administrativos y artículos publicados.

Revisión de la literatura hasta el 6 de octubre de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Tozinameran (Comirnaty[®]) and covid-19 in children aged 5-11 years” *Prescrire Int* 2022; **31** (236): 97.
2. Creech CB et al. “Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 vaccine in children 6 to 11 years of age” *N Eng J Med* 2022; online: 13 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Spikevax. EMEA/H/C/005791/II/0041” 1 March 2022: 121 pages.
4. European Commission “SmPC-Spikevax” 3 October 2022.

Vacuna contra la covid-19 inactivada y adyuvada (Covid-19 Vaccine Valneva) para adultos menores de 50 años

Rev Prescrire 2023; 32 (246): 68

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: Tags: vacunas antiviricas, enfermedades víricas, medicina basada en la evidencia, pandemia, ARNm, vector viral
Nada nuevo

No se comparó con una vacuna de ARN mensajero, y un ensayo clínico con aproximadamente 3000 adultos no demostró que aportara mayor beneficio clínico que la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* (una vacuna de vector viral).

Vacuna contra la covid-19 Valneva - *vacuna contra la covid-19 inactivada y adyuvada* en suspensión para inyección intramuscular

• **33 unidades de antígenos** del virus SARS-CoV-2 inactivado (Cepa de Wuhan hCoV-19/Italy/INMI1-isl/2020) + adyuvantes (0,5 mg de aluminio + 1 mg de citosina-fosfato-guanina 1018) por dosis de 0,5 ml (10 dosis por vial).

Valneva

■ **Vacuna anticovidica; virus inactivado con adyuvantes**

■ **Indicación:** “*inmunización activa para prevenir la covid-19 (...) en personas de entre 18 y 50 años*”. [procedimiento centralizado UE].

■ **Dosis:** una dosis por vía intramuscular (preferiblemente en el músculo deltoides). Repetir 28 días después.

■ **Condiciones de conservación:** conservar en nevera (de 2°C a 8°C). Una vez abierto, se puede conservar el vial hasta 6 horas a una temperatura de 25°C o hasta 48 horas a una temperatura de entre 2°C y 8°C, con un tiempo máximo de 2,5 horas a una temperatura de entre 15°C y 25°C.

A comienzos de 2023, las vacunas de ARN mensajero (ARNm) disponibles han demostrado ser eficaces para controlar las formas graves de la covid-19 en adultos (por lo menos frente a las variantes que circulaban hasta el verano de 2022), con efectos adversos aceptables. Las vacunas de vector viral (incluyendo la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S*) conllevan un riesgo de episodios trombóticos raros pero graves. Las evaluaciones clínicas de las vacunas basadas en la proteína de punta + un adyuvante no son tan amplias, sobre todo frente a la variante ómicron [1-4].

A mediados de 2022, en la UE se autorizó una *vacuna contra la covid-19 inactivada y adyuvada*: contiene el virus SARS-CoV-2 completo inactivo, es decir, un virus que no se puede replicar en las células huésped. Esta vacuna también contiene dos adyuvantes que incrementan la respuesta inmunitaria: hidróxido de aluminio y citosina-fosfato-guanina (CpG) 1018. La CpG 1018 se usa en una vacuna contra la hepatitis B que está autorizada en la UE desde 2021, aunque no se ha comercializado en Francia [5]. Las CpG son pequeños fragmentos de ADN sintético, similares al ADN bacteriano, que están diseñados para que, al unirse a los receptores de la superficie de algunos tipos de células inmunitarias, activen una reacción inflamatoria e incrementen la respuesta inmunitaria [6].

La evaluación de la *vacuna contra la covid-19 inactivada y adyuvada* se basa principalmente en un ensayo clínico de inmunogenicidad aleatorizado y de doble ciego que la comparó con la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* (una vacuna de

vector viral). Este ensayo se ejecutó en 2021, y se inscribieron 2975 adultos de entre 30 y 55 años. Después de darles seguimiento durante al menos cuatro semanas (media de seguimiento de cinco meses) tras la segunda dosis, aproximadamente un 7% de los pacientes en cada grupo se infectaron con SARS-CoV-2, aunque en la mayoría ocasionó una enfermedad de leve a moderada [5]. El análisis de inmunogenicidad se basó en 990 participantes que eran seronegativos para el SARS-CoV-2 cuando se hizo la aleatorización. Dos semanas después de la segunda dosis, el nivel medio de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 fue mayor en el grupo que recibió la *vacuna contra la covid-19 inactivada y adyuvada* que en el que recibió la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* (una diferencia estadísticamente significativa). En cada grupo, aproximadamente un 98% de los participantes generaron anticuerpos (seroconversión). Para los adultos de 18 a 29 años solo hay un ensayo clínico de inmunogenicidad disponible, que no es comparativo e incluyó a 1042 participantes; los resultados de este ensayo sugirieron que la vacuna provoca una respuesta inmunitaria [5].

Como es previsible en el caso de una vacuna, en el ensayo clínico comparativo descrito arriba, la *vacuna contra la covid-19 inactivada y adyuvada* provocó principalmente reacciones en el lugar de la inyección (informados en el 73% de los pacientes frente al 91% en el grupo *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S*), que consistieron sobre todo en dolor, induración, hinchazón y enrojecimiento. También ocurrieron reacciones sistémicas (en el 70% de los pacientes frente al 91%, respectivamente), tales como fatiga, cefalea y mialgia [5]. No se informaron casos de miocarditis o pericarditis, a diferencia de lo que se observó con las vacunas de ARNm, pero el período de seguimiento sigue siendo corto. Se informaron dos casos de trombosis venosa superficial que posiblemente estuvieron asociados a la *vacuna contra la covid-19 inactivada y adyuvada* [5,7]. Según el informe de evaluación de la EMA que se hizo público, el adyuvante CpG 1018 puede conllevar un riesgo de efectos adversos inmunitarios, aunque a finales de 2022 no se ha detectado ninguna señal de seguridad. Se desconocen los efectos adversos relacionados con la combinación con hidróxido de aluminio [5].

Los estudios con animales no han demostrado que la *vacuna contra la covid-19 inactivada y adyuvada* tenga efectos tóxicos sobre el embrión o el feto. No hay datos disponibles sobre su uso en mujeres embarazadas [5].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Valneva nos proveyó información sobre los planes de comercialización de esta vacuna.

Revisión de la literatura hasta el 27 de octubre de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “NVX-CoV2373 (Nuvaxovid[®]) in the prevention of covid 19 in adults. Effective for at least 3 months, but no proven efficacy against the Omicron variant” *Prescrire Int* 2022; 31 (238): 148-149.
2. Prescrire Editorial Staff “Viral vector covid-19 vaccine Ad26.CoV2.S (Covid-19 vaccine Janssen[®]) and covid-19” *Prescrire Int* 2021; 30 (229): 203.

3. Prescrire Editorial Staff "Viral vector covid-19 vaccines authorised in the European Union: a review of their adverse effects" *Prescrire Int* 2022; 31 (241): 241-243.
4. EMA - CHMP "Public assessment report for COVID-19 vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva. EMEA/H/C/006019/0000" 23 June 2022: 130 pages.
5. European Commission "SmPC-VidPrevtyn Beta" 10 November 2022.
6. Canadian Food Inspection Agency "Environmental assessment - CpG oligonucleotides for use as immunostimulants and adjuvants" 16 July 2018: 20 pages.
7. Prescrire Editorial Staff "Messenger RNA covid-19 vaccines: a review of their adverse effects as of mid-2022" *Prescrire Int* 2022; 31 (242): 270-274.

Nueva guía de consenso sobre las complicaciones neurológicas de la covid-19 persistente

Alicia Ault

Medscape, 25 de mayo de 2023

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5910899>

La *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation* (AAPM&R) ha publicado una nueva guía de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de las secuelas neurológicas en pacientes con COVID-19 persistente, también conocida como [secuelas posagudas de la infección por SARS-CoV-2 \[1\]](#).

Las nuevas recomendaciones, que se publicaron en línea el 16 de mayo en *Physical Medicine & Rehabilitation*, son el resultado de la colaboración entre expertos de diversas especialidades médicas de 41 clínicas de atención a la covid-19 persistente de todo Estados Unidos [1].

Dado que los especialistas en medicina física tratan a personas con discapacidad y deficiencias funcionales, la *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation* fue una de las primeras organizaciones en iniciar la orientación para la evaluación y el tratamiento de la covid-19 persistente y emitió en 2021 su primera declaración de consenso que abordaba la fatiga relacionada con este padecimiento [2].

Aun cuando el número de casos y hospitalizaciones por covid-19 ha disminuido desde el máximo alcanzado, la covid-19 persistente sigue siendo un importante problema de salud pública, declaró a los periodistas presentes en una rueda de prensa el Dr. Steven Flanagan, presidente electo de la *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation* y catedrático Howard A. Rusk de Medicina de Rehabilitación de la *NYU Grossman School of Medicine*, en Nueva York, Estados Unidos.

"Hay cierta evidencia que indica que algunos de los antivirales pueden ayudar a reducir la incidencia, pero no a todos los pacientes se les administran", declaró el Dr. Flanagan en una reunión informativa con periodistas. "Aquí en nuestra propia clínica seguimos viendo a muchas, muchas personas con problemas asociados a la covid-19 persistente", añadió.

Según las guías de consenso, alrededor de 80% de los pacientes hospitalizados por covid-19 aguda presentan síntomas neurológicos. Pero estos síntomas no solo se limitan a las personas que tenían una enfermedad grave, apuntó la Dra. Leslie Rydberg, coautora de la declaración de orientación sobre COVID-19 persistente en neurología.

"Lo que sabemos es que muchas personas con infección leve o moderada por SARS-CoV-2 acaban padeciendo secuelas neurológicas que duran más de 4 semanas", compartió la Dra. Rydberg, titular de la Cátedra Henry y Monika Betts de *Medical Student Education* y directora adjunta del programa de residencia del *Shirley Ryan AbilityLab* de Chicago, en Illinois.

La Dra. Rydberg añadió que a los pacientes que presenten síntomas durante más de un mes tras la infección inicial se les debe evaluar. Aunque la definición de secuelas posagudas de la infección por SARS-CoV-2 está evolucionando, la guía afirma que los estudios publicados indican que debería definirse como la persistencia de síntomas 4 semanas después de la infección inicial.

Los síntomas neurológicos más comunes son dolor de cabeza, debilidad, dolor muscular, dolor nervioso, temblores, problemas de los nervios periféricos, problemas de sueño y efectos cognitivos, explicó la Dra. Rydberg a la prensa.

Añadió que "es esencial identificar a los pacientes con síntomas neurológicos progresivos o alarmantes para el triaje de urgencias".

Entre las señales de alarma están la debilidad repentina o progresiva, o los cambios sensoriales repentinos o progresivos, porque podrían indicar una afección neurológica aguda (debido a COVID-19 persistente u otras enfermedades) como un [ictus](#) o un problema en la médula espinal, síndrome de Guillain-Barré o una miopatía.

Aunque es probable que la mayoría de los médicos detecten estos signos y síntomas, algunos de los signos de emergencia o urgentes, como las alteraciones de motoneurona superior en la exploración física, son más sutiles, afirmó la Dra. Rydberg.

La nueva guía detalla los pasos para la evaluación inicial, incluida la identificación de los síntomas de alerta, y también ofrece recomendaciones de tratamiento.

Los expertos también recomiendan a los médicos lo siguiente:

- Tratar las afecciones médicas subyacentes, como el dolor, los trastornos psiquiátricos, cardiovasculares, respiratorios y de otro tipo que puedan estar contribuyendo a los síntomas neurológicos.
- Considerar la reducción de la polifarmacoterapia, prestando especial atención a los medicamentos con un impacto conocido en los síntomas neurológicos.
- Instar a los pacientes a que realicen actividad física regular, según la toleren, evitando al mismo tiempo el síndrome por uso excesivo.

- Trabajar con fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y logopedas para aumentar la funcionalidad y la independencia.
- Remitir a los pacientes a asesoramiento y a los recursos comunitarios para la modificación de los factores de riesgo.

Las recomendaciones de tratamiento son más exhaustivas en el caso de afecciones específicas de larga evolución, como cefaleas, neuropatías craneales, trastornos del sueño y neuropatías.

Las orientaciones también incluyen una declaración especial sobre la importancia de garantizar un acceso equitativo a la atención médica. Las comunidades desatendidas, marginadas y socioeconómicamente desfavorecidas tenían tasas notablemente más altas de infección, hospitalización y muerte, con menos acceso a los servicios de rehabilitación antes de la pandemia, señaló la Dra. Mónica Verduzco-Gutiérrez, jefa del Departamento de Medicina de Rehabilitación de la *Long School of Medicine en UT Health San Antonio* en Texas, Estados Unidos, y coautora de la guía.

"Sabemos que estas comunidades han estado históricamente desatendidas, que ya existen problemas de acceso y que se ven afectadas de forma desproporcionada por la pandemia", afirmó la Dra. Verduzco-Gutiérrez. "Esto continúa a medida que los pacientes desarrollan secuelas posagudas de la infección por SARS-CoV-2 o covid-19 persistente", dijo, y añadió que estas personas siguen teniendo menos probabilidades de recibir servicios de rehabilitación. "Esto puede conducir a peores resultados y a mayores disparidades".

El Colectivo Multidisciplinario de secuelas posagudas de la infección por SARS-CoV-2 de la *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation* ha publicado anteriormente orientaciones consensuadas sobre fatiga, molestias respiratorias y

dificultad respiratoria, síntomas cognitivos, complicaciones cardiovasculares, pediatría y disfunción autonómica, y próximamente publicará orientaciones sobre salud mental.

El colectivo también está preparando una recopilación de todas las orientaciones: "un 'grandes éxitos', por decirlo de una manera", compartió la Dra. Verduzco-Gutiérrez.

Para los médicos que no están acostumbrados a atender a pacientes con COVID-19 persistente, es de esperar que esta nueva guía les ayude a atender la enfermedad, concluyó la Dra. Rydberg.

La guía fue redactada con el apoyo de la American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Melamed y dos coautores han declarado becas, contratos u honorarios de diversas fuentes de financiación, algunos pagados a sus instituciones y otros reembolsos personales por actividades relacionadas con las secuelas posagudas de la infección por SARS-CoV-2 y áreas más amplias de investigación y experiencia. Sin embargo, ninguno de los autores tiene conflictos relacionados con el trabajo sobre la guía.

Referencias:

1. Melamed E, Rydberg L, Ambrose AF, Bhavaraju-Sanka R, y cols. Multi-Disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of neurologic sequelae in patients with Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC). *PM R*. 29 Mar 2023. doi: 10.1002/pmrj.12976. PMID: 36989078.
2. Herrera JE, Niehaus WN, Whiteson J, Azola A, y cols. Multidisciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of fatigue in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) patients. *PM R*. Sep 2021;13(9):1027-1043. doi: 10.1002/pmrj.12684. Fe de erratas: *PM R*. Ene 2022;14(1):164. PMID: 34346558.

Hidroxicloroquina en pacientes con covid 19 no hospitalizados: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios (*Hidroxicloroquina para Pacientes com COVID-19 não Hospitalizados: Uma Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados*)

Lucchetta R, Matuoka JY, Oliveira Junior HA, Oliveira G, Cavalcanti AB, Azevedo L, Berwanger O, Lopes RD, Rosa RG, Veiga VC, Avezum Á. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(4):e20220380. doi: 10.36660/abc.20220380. PMID: 37042856.

<https://abccardiol.org/article/hidroxicloroquina-para-pacientes-com-covid-19-nao-hospitalizados-uma-revisao-sistemica-e-metanalise-de-ensaios-clinicos-randomizados/> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: pandemia, tratamiento enfermedades víricas, medicina basada en la evidencia, covid, pandemia

Resumen

Antecedentes: Las revisiones sistemáticas previas no han establecido que el uso de hidroxicloroquina o cloroquina en pacientes con covid-19 no hospitalizados aportara beneficios. Tras la publicación de estas revisiones, se publicaron los resultados de COPE, que es el mayor ensayo clínico aleatorio que se ha realizado hasta la fecha.

Objetivos: Hacer una revisión sistemática y un metaanálisis de los ensayos controlados y aleatorios (ECA) que sintetice la evidencia sobre la eficacia y la seguridad de la hidroxicloroquina y la cloroquina en pacientes no hospitalizados con covid-19, en comparación con el tratamiento control o la atención estándar.

Métodos: Se realizaron búsquedas bibliográficas en PubMed, Embase, The Cochrane Library y ClinicalTrials.gov, y se complementaron con búsquedas manuales. Se hicieron metaanálisis directos y evaluaciones del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia, incluyendo un análisis del tamaño óptimo de la información (TIO o optimal information size -OIS). Para el metaanálisis se utilizó un nivel de significancia de 0,05. PROSPERO: CRD42021265427.

Resultados: Se incluyeron ocho ECA con un total de 3.219 participantes. Las tasas de hospitalización por covid-19 y los eventos adversos no fueron significativamente diferentes entre el grupo tratado con hidroxicloroquina (5,6% y 5,1%) y el control (7,4% y 20,4%) [riesgo relativo (RR) 0,77, intervalo de confianza del 95% (IC 95%) 0,57-1,04, I2: 0%; RR 1,78, IC 95% 0,90; 3,52, I2: 93%, respectivamente]. Independientemente de la

tasa de eventos y de la reducción del RR estimadas, no se alcanzó el OIS (7.880) para la hospitalización por covid-19.

Conclusión: Evidencia de muy baja calidad indicó que la hidroxiclороquina no aporta beneficios para la prevención de las

hospitalizaciones por covid-19. A pesar de tratarse de la revisión sistemática con mayor número de participantes, al tener en cuenta la respuesta a una infección previa a la vacunación no se alcanzó el OIS.

Uso de ivermectina y atazanavir en el tratamiento del covid-19: una revisión de su nivel de utilización

(Uso de ivermectina e atazanavir no tratamento da covid-19: uma revisão de escopo)

Milanez Oliveira FB, Nogueira Coutinho E et al.

Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, Umuarama, 2023;27(3):1047-1128, 2023. DOI: 10.25110/arqsaude.v27i3.2023-002
ISSN 1982-114X

<https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/saude/article/view/9415/4594>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: tratamiento covid, medicina basada en la evidencia, pandemia, tratamientos inadecuados

Resumen

Objetivo: Analizar y mapear la evidencia científica sobre la eficacia del uso de ivermectina y atazanavir en el tratamiento del covid-19.

Metodología: Revisión del alcance de la utilización de la ivermectina, utilizando los procedimientos recomendados por el Instituto Joanna Briggs. La pregunta de investigación fue "¿Cuál es la evidencia científica sobre el uso de ivermectina y atazanavir en el tratamiento de pacientes con síntomas leves de covid-19?". Para identificar los trabajos publicados hasta diciembre de 2022 se realizaron búsquedas en seis bases de datos nacionales e internacionales. De los 357 estudios identificados, se seleccionaron 22 para su lectura completa, reduciéndose la muestra final a 11 estudios.

Resultados: Las 11 publicaciones analizadas se publicaron entre 2020 y 2022, durante el periodo pandémico, eran de ámbito nacional e internacional y el diseño de los estudios era

experimental: ensayo clínico aleatorizado. Sólo tres estudios (25%) estudiaron el uso de atazanavir en combinación con otros fármacos, y no mostraron que su uso aportara mejoras significativas. En cuanto al tratamiento con ivermectina, de los ocho (75%) estudios identificados, apenas tres (37,5%) recomendaron su uso para el tratamiento de la covid 19 leve y cinco (62,5%) no lo hicieron. El tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas osciló entre 8 y 10 días en los brazos tratados con ivermectina, y una media de 7 días en los que recibieron tratamiento con atazanavir. No se detectaron acontecimientos adversos graves relacionados con el uso de estos dos fármacos.

Conclusión: la evidencia que recomienda el uso de ivermectina se remonta al inicio del periodo pandémico, 2020, pero posteriormente, los ensayos clínicos controlados sólidos no apoyaron el uso de ivermectina y atazanavir en el tratamiento de la covid-19 leve, mostrando que no hubo diferencias en el tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas, ni en la tasa de mortalidad, la tasa de ingreso en la UCI y la duración de la estancia hospitalaria.

Exhaustividad y distorsión en la información sobre los ensayos clínicos aleatorios covid-19 publicados en los resúmenes de medRxiv y en los de los artículos correspondientes

(Completeness and Spin of medRxiv Preprint and Associated Published Abstracts of COVID-19 Randomized Clinical Trials)

Spungen H, Burton J, Schenkel S, Schriger DL.

JAMA. 2023;329(15):1310–1312. doi:10.1001/jama.2023.1784 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2803817> (de libre acceso en inglés)

Resumido y traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: preprint, publicación de artículos, revistas revisadas por pares, completitud, distorsión, covid-19, ensayos clínicos aleatorios, ECA.

Las preimpresiones juegan cada vez un papel más importante en la comunicación de la investigación médica. En los campos en rápida evolución, como ocurrió con la covid-19, las preimpresiones, que por definición no han sido revisadas por pares, pueden influir en la práctica clínica y, podrían causar daño. Analizamos los plazos de publicación, la exhaustividad y la distorsión en los resúmenes de todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) relacionados con la covid-19 que se publicaron en medRxiv durante los dos primeros años de la pandemia y los comparamos los resúmenes de sus artículos correspondientes que fueron publicados posteriormente.

Métodos. Identificamos todas las preimpresiones de ECA relacionadas con la covid-19 publicadas en medRxiv entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021. Se identificaron 236 preimpresiones, el 15 de noviembre de 2022 se habían publicado 182 pero solo se incluyeron 161 en el análisis.

Los resúmenes cegados se presentaron aleatoriamente a entre 1 y 3 revisores, quienes calificaron la integridad de cada uno utilizando una versión modificada de los criterios de Normas Consolidadas de Notificación de Ensayos (*Consolidated Standards of Reporting Trials*). Posteriormente, una muestra aleatoria de 75 de los 161 resúmenes de preimpresiones y los resúmenes de sus publicaciones correspondientes, y 75 resúmenes de preimpresiones sin sus publicaciones correspondientes, se entregaron aleatoriamente a 1 de 2 revisores,

que verificaron si se había introducido alguna distorsión. Para hacer esta evaluación utilizamos una versión modificada de la puntuación desarrollada por Boutron et al, que incluía ítems como "se enfatizan resultados secundarios estadísticamente significativos en un estudio negativo" y "las afirmaciones van más allá de la población diana del ensayo". Se evaluó la distorsión global de estos mismos resúmenes utilizando una evaluación gestalt de 0 (ninguno) a 10 (alto).

Para puntuar las comparaciones se pusieron los resúmenes preimpresos y los publicados uno junto al otro, sin que se pudieran identificar los autores y en una secuencia que se alternaba aleatoriamente. Uno de los tres revisores puntuó cuál de ellos estaba mejor en cuanto a integridad y distorsión utilizando una escala tipo Likert de 5 puntos (1 = muy a favor del resumen preimpreso; 5 = muy a favor del resumen publicado).

Discusión. Uno de cada 5 resúmenes de las preimpresiones disponibles en medRxiv no se había publicado 12 meses después. Las preimpresiones que no se llegaron a publicar fueron menos completas y estaban más distorsionadas que las preimpresiones que avanzaron hacia su publicación. La adopción de protocolos de tratamiento covid-19 basados en preimpresiones erróneas

sugiere que los resúmenes más incompletos y distorsionados de las preimpresiones podrían generar problemas.

Tal como dice la literatura, los resúmenes publicados eran modestamente más completos y estaban menos distorsionados, lo que sugiere que el proceso de revisión por pares y por los editores de las revistas aportan mejoras limitadas a la calidad de la información reportada. Sin embargo, los datos demuestran que hay una brecha entre los resúmenes de las preimpresiones que finalmente se publican y los que permanecen sin publicar, en términos de exhaustividad de la información y presencia de distorsión, lo que podría indicar que durante el proceso de revisión de las revistas se seleccionan los que tienen las características más deseables.

Las limitaciones del estudio incluyen el uso de medidas indirectas imperfectas de exhaustividad y distorsión, el haberse centrado en un único tema (covid-19) que podría no representar lo que sucede en otros campos, la inclusión de un único diseño de ensayo (ECA), el haber tenido en cuenta sólo los resúmenes, y no haber evaluado las implicaciones clínicas de las diferencias en la exhaustividad y la distorsión.

Actividades de farmacia asistencial durante la pandemia por la Covid-19

Luis Guillermo Jiménez Herrera, Universidad de Costa Rica

Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas 2022; 51 (2)

DOI: <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n2.98431>

<https://revistas.unal.edu.co/index.php/rcciquifa/article/view/98431>

Introducción: El personal de las farmacias en los diferentes escenarios de acción realiza actividades que contribuyen con la salud pública y la pandemia es un momento oportuno para destacar el quehacer en pro del bienestar de las personas en las comunidades.

Método: esta es una investigación descriptiva a partir de documentos en inglés y español en el periodo 2020-2021, con apoyo de las palabras clave, de los sitios Pub-MEDLINE, LILACS, Ebscohost, Springer, la biblioteca científica electrónica en línea SciELO y Google Scholar.

Resultados: se describen las actividades de

- a) prestación de servicios esenciales,
- b) medidas preventivas y de asesoramiento sobre los comportamientos de las personas,
- c) la importancia del rol en educación, asesoría y consejería,
- d) acciones en el ámbito de la farmacia de la comunidad,

- e) acciones en el ámbito de la farmacia clínica hospitalaria,
- f) las mejoras farmacéuticas en Europa respecto a los programas de inmunizaciones,
- g) los principales desafíos que enfrenta el campo de la Farmacia,
- h) el reporte de los resultados de experiencias en diversos contextos: opiniones de usuarios/profesionales en medicina/farmacia o estudiantes de farmacia, los comportamientos de las personas y los resultados de varias investigaciones.

Conclusiones: las actividades contribuyen a obtener mejores resultados ante la pandemia de la Covid-19, se consolidan, retoman y proyectan acciones que imponen desafíos en pro del bienestar de las personas en las comunidades, en algunos contextos se realizan con una calidad adecuada mientras en otras hay falencias o debilidades que deben ser subsanadas de manera oportuna.

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

Herramientas Útiles

Criterios STOPP/START para prevenir la prescripción potencialmente inapropiada en personas mayores: versión 3.

(STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3.)

O'Mahony, D., Cherubini, A., Guiteras, A.R. et al.

Eur Geriatr Med (2023). <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s41999-023-00777-y#citeas> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: criterios STOPP/START, medicación potencialmente inapropiada, prescripción potencialmente inapropiada, adulto mayor, uso adecuado de medicamento

Puntos clave

Objetivo

Actualizar y validar los criterios STOPP/START para identificar la prescripción potencialmente inapropiada.

Resultados

Un panel europeo internacional de expertos en farmacoterapia geriátrica amplió y validó la versión 3 de STOPP/START. La versión 3, consta de 190 criterios, significativamente más que la versión 2 (114 criterios), lo que refleja cómo se ha ampliado la farmacopea y la evidencia procedente de los ensayos clínicos que es relevante para las personas mayores desde que se publicó la versión 2.

Mensaje

La versión 3 de STOPP/START es una lista explícita y actualizada de medicamentos potencialmente inapropiados y posibles omisiones en la prescripción, cuyo objetivo es optimizar la medicación y minimizar las reacciones y eventos adversos a los medicamentos durante la revisión de los medicamentos que se prescriben a las personas mayores, en particular a aquellos con multimorbilidad y polifarmacia.

Resumen

Objetivo: STOPP/START es un conjunto de criterios explícitos, basados en sistemas fisiológicos, que intentan definir los problemas de prescripción clínicamente importantes relacionados con los tratamientos potencialmente inapropiados (criterios

PIMs-STOPP) y las posibles omisiones de prescripción (criterios PPOs-START). Las dos versiones previas de los criterios STOPP/START se publicaron en 2008 y 2015. El presente estudio describe la tercera versión revisada y actualizada de estos criterios.

Métodos: Se revisó detalladamente la literatura publicada para cada sistema entre abril de 2014 y marzo de 2022, con el objetivo de incluir nuevos criterios explícitos PIM y PPO clínicamente importantes y eliminar cualquier criterio que ya no fuera correcto o fuera obsoleto. Un grupo de 11 médicos académicos con reconocida experiencia en farmacoterapia geriátrica, provenientes de 8 países europeos, conformó el panel Delphi que validó el borrador de criterios. El borrador de los nuevos criterios se presentó al panel utilizando la plataforma en línea SurveyMonkey®, en la que se pidió a los panelistas que indicaran su nivel de concordancia por medio de una escala Likert de cinco puntos.

Resultados: 204 borradores de criterios basados en la evidencia (145 criterios STOPP, 59 criterios START) se presentaron a los panelistas para su evaluación mediante el método Delphi. En el transcurso de cuatro rondas de validación Delphi, el panel alcanzó un consenso sobre 133 criterios STOPP y 57 criterios START, es decir, 190 criterios STOPP/START en total, que representan un aumento del 66,7% en el número de criterios en comparación con la versión 2 de STOPP/START publicada en 2015.

Conclusión: Un panel de expertos europeos validó una versión totalmente revisada y actualizada de los criterios STOPP/START mediante el proceso Delphi para generar consenso.

Reino Unido. Tendencia creciente de hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos: ¿podemos frenar la marea?

(Increasing trend in hospitalisation due to adverse drug reactions: can we stem the tide?)

Walker LE, Pirmohamed M

DTB, 2023; 61 (6)

<https://dtb.bmj.com/content/61/6/87>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (3)

Tags: polifarmacia, multimorbilidad, reacciones adversas a medicamentos, estrategias para evitar reacciones adversas, iatrogenia, evitar iatrogenia

Resumen

En la vejez, es cada vez más frecuente vivir con múltiples enfermedades crónicas (multimorbilidad). Entre más enfermedades crónicas padezca una persona, más medicamentos es probable que tome. La hospitalización como consecuencia de daños relacionados con la medicación está aumentando, y se requiere un esfuerzo conjunto para controlar esta situación. Sin embargo, tomar decisiones sobre el equilibrio entre beneficio y

daño para una persona mayor con multimorbilidad y polifarmacia es muy complejo. Existen diversas herramientas clínicas que pueden ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir daños, y existen numerosas estrategias —como las revisiones de optimización de medicamentos que incluyen información de salud personalizada— para intentar reducir los riesgos. Se necesita más educación y formación de los profesionales de la salud para dotar al personal multidisciplinar de las habilidades y conocimientos necesarios para afrontar estos retos. En este artículo se analizan algunos de los cambios que se pueden aplicar ahora, y se destacan las áreas que requerirán más investigación antes de que se puedan incorporar, con el fin de

ayudar a los pacientes a sacar el máximo provecho de sus medicamentos.

Lecciones más importantes

- Las revisiones personalizadas e integrales de la medicación, que están estructuradas en torno a la toma de decisiones compartida, tienen un enorme potencial para beneficiar a las personas con multimorbilidad y polifarmacia.
- La próxima generación de médicos debe tener los conocimientos, habilidades y comportamientos necesarios para llevar a cabo revisiones centradas en la persona y basadas en la toma de decisiones compartidas, para personas con multimorbilidad y polifarmacia complejas.
- El reto de lidiar con la multimorbilidad compleja y la polifarmacia requerirá que los profesionales de la salud colaboren entre disciplinas y sectores para optimizar los regímenes de medicación.

Recuadro 1 Siete pasos para una polifarmacia adecuada

¿Qué es importante para el paciente?

Identificar la farmacoterapia esencial

¿El paciente está utilizando farmacoterapia innecesaria?

¿Se están logrando los objetivos terapéuticos?

¿El paciente corre el riesgo de sufrir reacciones adversas a los medicamentos (RAM) o las está sufriendo?

¿La farmacoterapia es rentable?

¿El paciente está dispuesto y es capaz de seguir la farmacoterapia según lo establecido?

Conclusión

La toma de decisiones en adultos mayores con multimorbilidad y polifarmacia es muy compleja. Las revisiones personalizadas e integrales de la medicación, que están estructuradas en torno a la toma de decisiones compartida, tienen un enorme potencial para beneficiar a las personas con multimorbilidad. Hay muchas enfermedades prolongadas en las que la combinación de tres o más fármacos es ventajosa y deseable. Este suele ser el caso en enfermedades con una etiología común y estrategias de tratamiento sinérgicas (como la hiperlipidemia, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes). El máximo potencial de daño se da en las personas con multimorbilidad discordante, es decir, con múltiples enfermedades prolongadas que afectan a diferentes sistemas orgánicos, con estrategias de tratamiento aisladas y, en ocasiones, con regímenes de tratamiento contradictorios y que interactúan entre sí. En estas personas, el examen periódico de la prescripción completa, por parte de personas con conocimientos, tanto de diagnóstico como de prescripción, es esencial para prevenir las reacciones adversas y las interacciones. Una estrategia multidisciplinar, que abarque a profesionales de atención primaria y secundaria, es clave para una optimización exitosa y sostenible de los medicamentos.

Guía de herramientas y prácticas más idóneas para las revisiones sistemáticas

(Guidance to best tools and practices for systematic reviews)

Kolaski, K., Logan, L.R. & Ioannidis, J.P.A.

BMC Infect Dis 23, 383 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08304-x> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: calidad de revisiones sistemáticas, buenas prácticas clínicas, medicina basada en la evidencia, revisiones sistemáticas de la literatura médica, metodología de investigación

Resumen

Se siguen acumulando datos que indican que muchas revisiones sistemáticas son metodológicamente defectuosas, están sesgadas, son redundantes o poco informativas. Si bien durante los últimos años ha habido algunas mejoras, basadas en la investigación de métodos empíricos y en la estandarización de las herramientas de evaluación, muchos autores no aplican estos métodos actualizados de forma consistente. Además, los elaboradores de guías, los revisores por pares y los editores de revistas a menudo no tienen en cuenta los estándares metodológicos actuales. Aunque la literatura metodológica reconoce y analiza esto ampliamente, la mayoría de los médicos no parecen ser conscientes de esta situación y pueden aceptar automáticamente como confiables las síntesis de evidencia (y las guías de práctica clínica basadas en sus conclusiones).

Se recomienda una plétora de métodos y herramientas para el desarrollo y la evaluación de las síntesis de la evidencia. Es importante entender lo que pretenden lograr, lo qué no pueden hacer y cómo se pueden utilizar. Nuestro objetivo es extraer toda

esta información que se va acumulando y presentarla en un formato comprensible y de fácil acceso para los autores, revisores por pares y editores, y así promover la valoración y comprensión de la ciencia que sintetiza la evidencia entre las partes interesadas. Nos centramos en las deficiencias de componentes clave de las síntesis de la evidencia que están ampliamente documentadas, para entender la justificación de las normas vigentes. Se distingue entre los conceptos que subyacen a las herramientas para evaluar la notificación, el riesgo de sesgo y la calidad metodológica de las síntesis de la evidencia y los que intervienen en determinar la certeza global de un montón de evidencia. Otra distinción es la que se establece entre las herramientas utilizadas por los autores para elaborar sus síntesis y las utilizadas para juzgar en última instancia su trabajo.

Describimos métodos y prácticas de investigación ejemplares, y los complementamos con novedosas estrategias pragmáticas para mejorar la síntesis de evidencia. Estas últimas incluyen la terminología preferida y un esquema para caracterizar los tipos de evidencia de investigación. Organizamos los recursos sobre las mejores prácticas en una Guía Concisa que muchos autores y revistas pueden adoptar y adaptar para utilizarlos rutinariamente. Alentamos a hacer un uso adecuado e informado de esta guía, pero advertimos contra su aplicación superficial y subrayamos

que su respaldo no sustituye a la necesidad de tener una formación metodológica en profundidad. Al resaltar las mejores prácticas y su justificación, esperamos que esta guía inspire la

evolución de los métodos y herramientas para avanzar en este campo.

El éxito sueco en la lucha contra la resistencia a los antibióticos puede servir de inspiración a otros países (Sweden's successful approach to antibiotic resistance can be used as inspiration in other countries)

React, 3 de mayo de 2023

<https://www.reactgroup.org/news-and-views/news-and-opinions/2023-2/swedens-successful-approach-to-antibiotic-resistance-can-be-used-as-inspiration-in-other-countries/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: programa exitoso para frenar la resistencia antimicrobiana, Suecia, STRAMA, curso en línea gratuito sobre resistencia antimicrobiana, cooperación internacional.

Suecia sigue ofreciendo apoyo a otros países para combatir la resistencia a los antibióticos. El 4 de mayo de 2023, en la reunión anual de la red Strama, a la que asistirá el Ministro de Asuntos Sociales, Jakob Forssmed, se lanzará un curso de aprendizaje en línea que muestra cómo Suecia está trabajando en el uso racional de los antibióticos.

El curso interactivo en línea "Strama - un modelo de trabajo para hacer frente a la resistencia a los antibióticos en Suecia (*Strama – a working model to tackle antibiotic resistance in Sweden*)" fue desarrollado por la Agencia Sueca de Salud Pública y el grupo de trabajo nacional de Strama, junto con ReAct y *Antibiotic Smart Sweden*, con el apoyo del gobierno sueco.

Iniciativas suecas para el apoyo internacional

Como parte del plan de acción del gobierno sueco, la Agencia de Salud Pública de Suecia ha contribuido al desarrollo de recomendaciones nacionales de tratamiento para los hospitales de Letonia, que estarán en vigor a partir de principios de 2024 y se pondrán a disposición del sector salud a través de un sitio web y de una aplicación.

Andreas Sandgren, Jefe de Unidad de la Agencia de Salud Pública de Suecia, afirma: "Ambas iniciativas refuerzan la cartera de ayuda internacional de Suecia en el ámbito de la resistencia a los antimicrobianos. La idea es que se puedan utilizar como apoyo operativo en el trabajo práctico, y como inspiración".

Strama: equipos interdisciplinarios en el sistema de salud

El trabajo de Strama implica trabajo en equipos interdisciplinarios en el sistema de salud. NAG-Strama, el grupo de trabajo nacional

que forma parte de la gestión del conocimiento de las regiones para la atención en salud, es fundamental para el intercambio de conocimientos y el apoyo en la implementación regional.

Strama ha desempeñado un papel importante en la acción sueca sobre el uso responsable de antibióticos desde los años noventa. Thomas Tängdén, presidente de NAG Strama y asesor médico de ReAct, comenta: "En comparación con otros países, nuestra situación es buena, tenemos una baja incidencia de bacterias resistentes".

La resistencia a los antimicrobianos, prioridad en la agenda de Suecia 2020 para la UE

La resistencia a los antibióticos es una amenaza a la salud mundial que requiere esfuerzos de toda la comunidad internacional. El trabajo sueco para garantizar el acceso continuo a antibióticos eficaces se reconoce internacionalmente como exitoso y como una prioridad política. Durante el primer semestre de 2023, Suecia ocupa la Presidencia del Consejo de Ministros de la Unión Europea, y la resistencia a los antimicrobianos tiene un lugar destacado en la agenda de salud.

Video de 2 minutos sobre el curso de aprendizaje en línea "Strama - un modelo de trabajo para hacer frente a la resistencia a los antibióticos en Suecia":

<https://www.youtube.com/watch?v=9sAHPwLZyO4>

Acceda al curso de aprendizaje en línea Strama es gratuito. Debe registrarse con su correo electrónico para obtener más información y acceder al mismo.

¡Haga clic aquí para obtener más información y registrarse (haga clic en la bandera del Reino Unido para el inglés)!

- <https://e-utbildningar.folkhalsomyndigheten.se/formlogin/#/>
- <https://strama.se/?lang=en>

Innovación

La evaluación de Prescrire de los medicamentos nuevos en 2022: una breve reseña

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 99

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: innovación en tratamientos médicos, innovación en medicina, sacituzumab govitecán, tucatinib, pertuzumab + trastuzumab nirmatrelvir, ritonavir, tocilizumab sotrovimab oxibato de sodio

- De los 124 nuevos permisos de comercialización que analizamos en nuestra edición en francés durante 2022, solo 11 representaron un avance terapéutico notable para los pacientes.

Cada mes, *Prescrire* publica evaluaciones independientes, comparativas y sistemáticas de las últimas novedades en el

mercado farmacéutico europeo, incluyendo los permisos de comercialización que se otorgan a nuevos principios activos, nuevas combinaciones, nuevas formas farmacéuticas y nuevas indicaciones. También vigilamos de cerca las novedades sobre efectos adversos, retiradas del mercado (instigadas por las farmacéuticas o por las autoridades reguladoras), reinsertiones de productos que habían sido retirados del mercado, reevaluaciones de medicamentos que ya se están comercializando y el ambiente regulatorio de los productos para la salud. Nuestro objetivo es ayudar a nuestros suscriptores a distinguir entre los avances reales y los nuevos productos o las nuevas indicaciones que no son mejores que los tratamientos disponibles o que no deberían haber sido autorizados debido a la incertidumbre sobre sus riesgos o beneficios o porque son claramente peligrosos.

Sin avances terapéuticos notables en 2022. Durante 2022, *Prescrire* analizó 124 nuevos permisos de comercialización para determinar si representaban un avance para la atención de los pacientes.

De estos, 34 aportaban algún beneficio más en comparación con los tratamientos disponibles, al menos para algunos pacientes: 11 (9%) representaron un avance notable (calificados como “ofrece una ventaja”), y los otros 23 (19%) representaron un avance mínimo (calificados como “puede ser de ayuda”).

La mitad de las autorizaciones nuevas que evaluamos en 2022 no ofrecen ventajas probadas sobre los tratamientos disponibles (calificados como “nada nuevo”). En 13 casos (10%), no se pudo determinar el balance riesgo-beneficio porque los datos de las evaluaciones clínicas no aportaron suficiente evidencia sobre su eficacia o sus posibles efectos adversos (calificados como “se reserva la valoración”). Finalmente, los datos de las evaluaciones disponibles de 14 permisos (11%) demostraron que eran más peligrosos que beneficiosos (calificados como “no es aceptable”).

De los medicamentos autorizados recientemente, son pocos los que vale la pena usar. Después de los avances vistos en 2021 con las primeras vacunas anticovidicas, los avances observados en 2022 fueron bastante más modestos y marcaron un regreso al patrón que se solía ver antes de la pandemia.

Existen algunos principios activos nuevos que vale la pena usar, por ejemplo: *sacituzumab govitecán*, *tucatinib* y la combinación de *pertuzumab* + *trastuzumab* para algunos pacientes con cáncer de mama, así como *nirmatrelvir* (combinado con *ritonavir*) y *tocilizumab* para pacientes con riesgo de padecer covid-19 grave. El anticuerpo *sotrovimab* se consideró un avance para los pacientes con covid-19 durante poco tiempo: no fue perdurable debido a la variabilidad del virus. El *oxibato de sodio* constituye un avance terapéutico notable para niños de siete años o mayores (al igual que para los adultos) que padecen narcolepsia.

Presentaciones inadecuadas para las dosis recomendadas.

Algunos de los medicamentos que *Prescrire* analizó en 2022 se comercializan en concentraciones que exigen aplicar de dos a cuatro inyecciones para alcanzar la dosis recomendada. Por ejemplo, el *bimekizumab* se comercializa en plumas o jeringas precargadas que contienen 160 mg del medicamento, a pesar de que la dosis recomendada para la psoriasis en placas es de 320 mg cada cuatro a ocho semanas. El *natalizumab* se comercializa en jeringas precargadas que contienen 150 mg para administración subcutánea, a pesar de que la dosis recomendada para la esclerosis múltiple es de 300 mg por mes. El *tralokinumab* se comercializa en jeringas precargadas que contienen solo 150 mg de medicamento, a pesar de que la dosis recomendada es de 600 mg y, posteriormente, 300 mg cada dos semanas, para algunos pacientes con dermatitis atópica.

En Europa, algunas medidas restrictivas bien recibidas.

Durante 2022, se adoptaron algunas medidas restrictivas en la UE que fueron bien recibidas, en particular: la EMA emitió una opinión negativa sobre otorgar el permiso de comercialización al *aducanumab*, un fármaco que no tiene eficacia demostrada en el tratamiento del Alzheimer, por lo que la farmacéutica retiró su solicitud de comercialización [1]; también se retiró la autorización del uso de la *dapagliflozina* para la diabetes tipo 1. La autorización para el uso del *rucaparib* para tratar el cáncer de ovario recurrente, que se autorizó imprudentemente en 2020 basándose en una evaluación muy débil, fue finalmente revocada. Y, a finales de 2022, la EMA confirmó su opinión inicial de recomendar que se retiraran los productos con *amfepramona*. Los peligros de esta anfetamina se han conocido desde la década de 1990, y ya ha sido retirada del mercado en muchos países, incluyendo Francia [2].

En contraste, la *etifoxina* no fue retirada del mercado europeo a pesar de que desde hace muchos años se sabe que tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable.

En resumen: un año decepcionante. El 2022 fue un regreso a los malos días de los medicamentos en Europa. Los avances terapéuticos fueron pocos y muy espaciados. La mayoría de los productos o las indicaciones autorizados recientemente no ofrecían avances probados sobre las opciones disponibles o eran excesivamente peligrosos. Aún así, algunas farmacéuticas dieron muy poca importancia a la facilidad de uso de sus productos al elegir comercializarlos en presentaciones poco apropiadas para las dosis que se deben administrar.

Referencias

1. EMA “Withdrawal of application for the marketing authorisation of Aduhelm (aducanumab)” 22 April 2022: 2 pages.
2. EMA “EMA confirms recommendation to withdraw marketing authorisations for amfepramone medicines” 11 November 2022: 3 pages.

2.109 ensayos oncológicos aleatorizados describen continuas y escasas mejoras en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global a lo largo de 50 años

(2,109 randomized oncology trials map continuous, meager improvements in progression-free and overall survival over 50 years)

Parish AJ, Alina Cristea I, Schuit E, Ioannidis JPA

J Clin Epidemiol. 2022 Oct;150:106-115. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.06.013.

[https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(22\)00164-0/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(22)00164-0/fulltext)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: medicina basada en la evidencia, criterios de valoración de eficacia de productos oncológicos, indicadores indirectos, medidas subrogadas, tratamientos oncológicos, supervivencia global, supervivencia libre de progresión.

Resumen

Objetivos: Evaluar los patrones y las tendencias temporales de los efectos del tratamiento sobre la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en los ensayos controlados aleatorios (ECA) en oncología.

Diseño y contexto del estudio: Realizamos una búsqueda en PubMed de metaanálisis en red (NMA) en oncología (hasta el 30 de septiembre de 2021). Extrajimos los cocientes de riesgos relevantes de los tratamientos sistémicos que se estudiaron en los ECA de los NMA. Después de eliminar los resultados duplicados, exploramos las relaciones entre los efectos del tratamiento, el año de publicación, el diseño del ensayo y otras características.

Resultados: A partir de los 241 NMA oncológicos, identificamos 2.109 ECA elegibles únicos que proporcionaron

datos analizables. En promedio, la reducción del riesgo para la supervivencia global fue del 12%-14% y del 27%-30% para la supervivencia libre de progresión, con una heterogeneidad sustancial entre las diferentes neoplasias malignas. La correlación entre la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión fue modesta ($r = 0,60$; intervalo de confianza del 95%, 0,56-0,64). Con el tiempo, hubo una tendencia sugestiva de aumento del efecto del tratamiento sobre la supervivencia libre de progresión, aunque los efectos del tratamiento sobre la supervivencia global se mantuvieron estables. Sólo uno de cada cinco ensayos cumplió el criterio de aportar mejoras clínicamente significativas en la supervivencia global. En 300 ensayos seleccionados al azar, la mejoría absoluta media fue de 1,6 meses para la mediana de la supervivencia libre de progresión y de 1,4 meses para la mediana de la supervivencia global.

Conclusiones: Los patrones generales a lo largo de los últimos 50 años de investigación oncológica sugieren que se ha ido avanzando continuamente, pero pocos resultados alcanzan los umbrales clínicamente significativos de mejoría en la supervivencia global.

Abrocitinib (Cibinqo) para el eccema atópico

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 92

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: dupilumab, inmunosupresor, inhibidor de la JANUS quinasa, inhibidor de la JAK, ciclosporina, medicina basada en la evidencia, prolongación intervalo QT

Nada nuevo

En dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego, el *abrocitinib* en una dosis de 200 mg por día pareció ser eficaz en algunos pacientes más que el *dupilumab* durante las primeras semanas del tratamiento (un aumento de aproximadamente 10 puntos porcentuales en la proporción de “respondientes”); no sucedió lo mismo con una dosis de 100 mg por día. Este modesto aumento se debe sopesar con el aumento de aproximadamente 15 puntos porcentuales en la proporción de pacientes que experimentaron efectos adversos con los 200 mg de *abrocitinib* en comparación con los que recibieron *dupilumab*.

CIBINQO - *abrocitinib* en comprimidos

• 50 mg, 100 mg o 200 mg de *abrocitinib* por comprimido
Pfizer

■ **Inmunosupresor; inhibidor de la Janus quinasa (JAK)**

■ **Indicación:** “*dermatitis atópica de moderada a grave en adultos que son candidatos para recibir tratamiento sistémico*”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** generalmente, la dosis inicial es de 200 mg una vez al día. Después, se puede reducir según su eficacia y sus efectos

adversos. “*Se debe considerar la dosis eficaz más baja para el mantenimiento*”.

Para los adultos con eccema atópico muy problemático (también llamado dermatitis atópica), cuando se justifica el uso de un inmunosupresor sistémico, la primera elección suele ser la *ciclosporina*, a pesar de sus limitaciones. Si la *ciclosporina* no es lo suficientemente eficaz o sus efectos adversos son muy molestos, otra opción es el *dupilumab*, un inmunosupresor que inhibe a los receptores de la interleucina 4 y la interleucina 13. También se han autorizado inmunosupresores que inhiben la Janus quinasa para tratar el eccema atópico.

El *abrocitinib* es el tercer inhibidor de la JAK que ha sido autorizado en la UE para tratar el eccema atópico [1,2].

No hay ensayos clínicos que lo comparen con la ciclosporina.

El *abrocitinib* en una dosis de 200 mg por día se ha comparado con el *dupilumab* en dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego [1,2]. Todos los pacientes padecían eccema de intensidad moderada o grave. Alrededor del 12% ya había recibido *ciclosporina*, pero no se proveyeron datos sobre sus efectos [1,2].

Uno de estos ensayos clínicos, que incluyó a 838 pacientes, también incluyó a un grupo tratado con 100 mg de *abrocitinib* por día y un grupo placebo [2]. Después de 12 semanas, en el

48% de los pacientes en el grupo *abrocitinib* de 200 mg habían desaparecido las lesiones parcial o totalmente, frente al 37% en los grupos que recibieron 100 mg de *abrocitinib* o *dupilumab* (diferencias estadísticamente significativas) [1,2].

En el otro ensayo clínico, que incluyó a 727 pacientes, en el 28,5% de los pacientes en el grupo *abrocitinib* de 200 mg habían desaparecido las lesiones parcial o totalmente después de cuatro semanas, frente al 15% en el grupo *dupilumab* ($p < 0,0001$) [2]. La diferencia entre los grupos se había reducido después de 26 semanas: fue del 55% frente al 48% (no hubo un análisis estadístico) [2].

Efectos adversos de los inhibidores de la JAK, además de prolongación del intervalo QT. Es probable que el perfil de efectos adversos del *abrocitinib* sea bastante similar al de otros inhibidores de la JAK, a saber: inmunosupresión que puede provocar infecciones graves y cáncer; trombosis venosa y arterial; hipercolesterolemia; aumento de peso; trastornos de los tres componentes celulares de la sangre; trastornos musculares, incluyendo rabdomiólisis; diverticulitis y perforación gastrointestinal; angioedema y urticaria; y lesión hepática [3].

En ensayos clínicos controlados con placebo, se confirmaron efectos adversos de este tipo con el *abrocitinib* [1]. En estos estudios, el 15% de los pacientes en el grupo *abrocitinib* de 200 mg padeció náuseas, frente al 2% en los grupos placebo [1].

Un estudio en el que los participantes recibieron una única dosis de 600 mg de *abrocitinib* mostró un pequeño aumento, en promedio, del intervalo QT [4]. En los ensayos clínicos para el eccema atópico, el intervalo QT de cinco pacientes aumentó en más de 60 milisegundos, y un paciente tuvo un intervalo QT de más de 500 milisegundos. Todos estaban recibiendo 200 mg de *abrocitinib* por día [1]. Estos valores se asocian a un riesgo alto de padecer arritmias graves [5].

En los ensayos clínicos que lo compararon con el *dupilumab*, alrededor del 32% de los pacientes en el grupo que recibió 200 mg de *abrocitinib* por día experimentó un efecto adverso atribuido al medicamento, frente al 16% en los grupos *dupilumab* [1,2]. Los efectos adversos que ocurrieron más frecuentemente con el *abrocitinib* fueron principalmente náuseas, foliculitis y acné [2]. En estudios con animales, se demostró que el *abrocitinib*, al igual que los otros inhibidores de la JAK, es teratogénico y fetotóxico [1,3].

Muchas interacciones farmacológicas. Al igual que con otros inhibidores de la JAK, la posibilidad de que ocurran interacciones farmacológicas con el *abrocitinib* es muy alta [3]. Es un sustrato de las isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 del citocromo P450, e inhibe a la CYP2C19, la CYP1A2 y la glucoproteína P [1,4]. El transportador OAT3 participa en la excreción renal de algunos de los metabolitos activos del *abrocitinib*. Dado que el *abrocitinib* no es muy soluble con un pH superior a 4, el uso simultáneo de inhibidores de la bomba de protones o de antiácidos disminuye su absorción gastrointestinal. Como el *abrocitinib* y sus metabolitos activos se eliminan en

parte a través de la excreción renal, su toxicidad aumenta en los pacientes que padecen trastornos renales [1,4].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Pfizer nos envió una imagen del empaquetado del medicamento y nos indicó información que era de dominio público.

Revisión de la literatura hasta el 7 de noviembre de 2022

1. EMA - CHMP "Public assessment report for Cibinqo. EMEA/H/C/005452/0000" 14 October 2021: 216 pages.
2. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Cibinqo" 9 March 2022: 48 pages.
3. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs de Janus kinases: ruxolitinib, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
4. EMA "SmPC-Cibinqo" 8 September 2022.
5. Prescrire Editorial Staff "Drug-induced QT prolongation, torsade de pointes and sudden cardiac death" *Prescrire Int* 2021; **30** (229): 208-214.

Opinión de los editores de Prescrire

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 93

Indisociable

Para determinar el posible beneficio que un fármaco podría aportar a un paciente con un problema médico específico, se debe sopesar su eficacia con sus efectos adversos. Sin embargo, los riesgos y los beneficios no necesariamente ocurren al mismo tiempo. Y, a menudo, puede ser tentador tomar en cuenta solo los beneficios a corto plazo e ignorar los riesgos, sobre todo los que podrían ocurrir a largo plazo.

Este sesgo se ilustra bien con los datos de las evaluaciones — presentadas en este número— de dos inhibidores de la Janus quinasa (JAK) que han sido autorizados para tratar el eccema atópico: el *upadacitinib* (Rinvoq) y el *abrocitinib* (Cibinqo). En ensayos clínicos, después de pocas semanas de tratamiento, estos medicamentos parecieron aliviar los síntomas del eccema atópico en algunos pacientes más que el *dupilumab* (Dupixent), otro inmunosupresor, aunque aumentó levemente la incidencia de acné y foliculitis, por ejemplo. Pero, en diferentes problemas clínicos, los datos obtenidos con los inhibidores de la JAK después de que se empezaran a comercializar han revelado un aumento del riesgo de trastornos cardiovasculares y tromboembólicos, cáncer, infecciones graves y muerte en comparación con otros inmunosupresores.

A pesar de su eficacia sintomática a corto plazo, el beneficio de los inhibidores de la JAK en comparación con otros inmunosupresores se ve opacado por los grandes riesgos que presentan, sobre todo a largo plazo.

Es más conveniente concentrarse en los efectos positivos y el alivio a corto plazo que en las consecuencias negativas que pueden aparecer en el futuro. Para proveer un cuidado de gran calidad, al comunicarse con los pacientes, es un ejercicio útil evitar disociar los efectos a corto plazo de los efectos a largo plazo.

Anifrolumab (Saphnelo) para tratar el lupus eritematoso sistémico cuando falla el tratamiento de referencia

Rev Prescrire 2023; 32 (248): 117-119

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)***Tags: anticuerpo dirigido contra el receptor de interferón de tipo 1, enfermedad autoinmune, LES, Sledai-2K, hidroxicloroquina**

Evite sobrecargar a los pacientes con un tratamiento adicional cuya eficacia clínica no se ha demostrado adecuadamente.

Nada nuevo

Los principales datos disponibles de las evaluaciones sobre el *anifrolumab* para tratar el lupus eritematoso sistémico se obtuvieron de dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, en los que se lo añadió a un tratamiento inmunosupresor de eficacia insuficiente. En un ensayo clínico, el *anifrolumab* no demostró ninguna eficacia. El otro ensayo demostró que, en comparación con el placebo, tuvo un efecto beneficioso a corto plazo en pocos pacientes. El *anifrolumab* conlleva un riesgo de efectos adversos principalmente relacionados con sus efectos inmunosupresores, así como de reacciones de hipersensibilidad. En la práctica, a principios de 2023, las ventajas que el *anifrolumab* ofrece a los pacientes no están bien demostradas, por lo que no se justifica hacer más molesto el tratamiento añadiendo este inmunosupresor.

- El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica que, en ocasiones, es grave. El tratamiento de referencia a largo plazo se basa en el uso de inmunosupresores, incluyendo corticoesteroides.
- El *anifrolumab* es un anticuerpo monoclonal que inhibe a los receptores de los interferones de tipo I. Este inmunosupresor se ha autorizado en la UE como tratamiento complementario para los pacientes con lupus eritematoso sistémico en los que el tratamiento de referencia no ha sido suficientemente eficaz.
- Para tratar este problema, dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego han evaluado al *anifrolumab* frente a un placebo, como complemento al tratamiento inmunosupresor de referencia, en un total de 822 pacientes que no presentaban afectación grave de los riñones o del sistema nervioso central.
- En uno de estos ensayos clínicos, el *anifrolumab* no mostró ninguna eficacia. En el otro, la proporción de pacientes que respondieron fue mayor en el grupo *anifrolumab* que en el placebo. También es probable que se hubiera reducido el uso de corticoesteroides, pero sólo se dispone de datos parciales, lo que limita la relevancia clínica de este resultado.
- El *anifrolumab* conlleva principalmente un riesgo de infecciones, reacciones de hipersensibilidad —incluyendo anafilaxia— y posiblemente cánceres a largo plazo.
- Cuando este fármaco se combina con otros inmunosupresores, es probable que sus efectos se sumen.

SAPHNELO - *anifrolumab* en concentrado para solución para infusión intravenosa

- **300 mg** de *anifrolumab* por vial en **2 ml** de concentrado (1 vial por envase)

AstraZeneca

■ Inmunosupresor; anticuerpo dirigido contra el receptor de interferón de tipo 1**■ Indicación:** “tratamiento complementario para adultos con lupus eritematoso sistémico activo, de moderado a grave —con autoanticuerpos positivos— a pesar de recibir el tratamiento de referencia”. [procedimiento centralizado UE]**■ Dosis:** 300 mg, administrados en una infusión intravenosa de 30 minutos de duración, cada cuatro semanas.**■ Conservación:** en nevera (entre 2°C y 8°C).**Comparar antes de decidir****Breve descripción del lupus eritematoso sistémico**

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica que afecta principalmente a mujeres de entre 16 y 55 años. Su evolución habitual consiste en exacerbaciones (brotes) alternadas con períodos de remisión. Las manifestaciones clínicas varían en función de los órganos y tejidos afectados, con lesiones que, en ocasiones, son graves o incluso mortales, y afectan sobre todo a los riñones, el corazón (incluyendo pericarditis, miocarditis y valvulopatías) o el sistema nervioso central (incluyendo convulsiones, ictus y alteraciones cognitivas o de la conciencia) [1,2].

No se conoce ningún tratamiento curativo. A finales de 2022, no había ningún tratamiento curativo para el lupus eritematoso sistémico. En función de las características del paciente y de los órganos afectados, el tratamiento a largo plazo se basa en fármacos con efectos inmunosupresores más o menos potentes, como la *hidroxicloroquina*, un corticoesteroide o el *metotrexato* [1,2]. El *belimumab* es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína BLYS (estimuladora del linfocito B) que está autorizado en la UE para tratar a pacientes con lupus eritematoso sistémico, como complemento del tratamiento de referencia cuando éste no es suficientemente eficaz. Sin embargo, no se ha demostrado que represente un avance terapéutico para tratar este problema [1].

¿Qué hay de nuevo?**Un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de los interferones de tipo I**

El *anifrolumab* es un anticuerpo monoclonal con efectos inmunosupresores al unirse al receptor del interferón de tipo I y bloquear su actividad biológica [3].

En la UE, se ha autorizado la comercialización al *anifrolumab* como tratamiento complementario para pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico de moderado a grave en los que el tratamiento inmunosupresor de referencia ha tenido una eficacia insuficiente [3].

Al tratar este problema, el *anifrolumab* ¿reduce la frecuencia de los brotes de la enfermedad o la mortalidad? ¿Cuáles son sus efectos adversos?

¿Es eficaz?

Eficacia incierta. Las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico varían grandemente, lo que complica la

evaluación de su evolución en los ensayos clínicos y dificulta la selección de criterios de valoración clínicamente relevantes.

Dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo.

La evaluación del *anifrolumab* se basa principalmente en dos ensayos clínicos de doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, que usaron metodologías similares e incluyeron a un total de 822 pacientes [4-8].

Uno de estos ensayos clínicos incluyó a 457 pacientes que, además de un tratamiento inmunosupresor que no era suficientemente eficaz, recibieron bien 150 mg de *anifrolumab* o 300 mg de *anifrolumab* o un placebo cada cuatro semanas. El otro ensayo clínico incluyó a 365 pacientes y comparó 300 mg de *anifrolumab* con un placebo [4,5].

Se excluyó a quienes padecían insuficiencia renal grave o afectación grave del sistema nervioso central. Los pacientes eran principalmente mujeres y tenían una edad promedio de 41 años. Presentaban principalmente trastornos mucocutáneos, musculoesqueléticos e inmunitarios. En el momento de su inclusión, aproximadamente el 82% de los pacientes recibía un corticoesteroide (en el 52% de los casos, en una dosis diaria igual o superior a 10 mg de *prednisona* o equivalente), el 70% recibía *hidroxicloroquina* o un fármaco relacionado, y el 48% otro inmunosupresor [4,5].

Evaluación clínica basada en una combinación de puntuaciones complejas con relevancia clínica incierta. Los criterios principales de valoración en estos ensayos clínicos se basaron en una combinación de puntuaciones complejas con relevancia clínica incierta [1].

La puntuación Sledai-2K (Índice de Actividad de la Enfermedad en el LES 2000) evalúa la gravedad del lupus eritematoso sistémico basándose en 24 manifestaciones clínicas y de laboratorio relacionadas con nueve órganos. Una puntuación superior a 20 (enfermedad muy grave) es extremadamente rara. Un cambio de al menos cuatro puntos en la puntuación se considera clínicamente significativo [4].

La puntuación Bilag-2004 (Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas 2004) evalúa la gravedad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de forma individual en nueve órganos, con cinco puntuaciones posibles para cada uno [1,4,5].

En los ensayos clínicos descritos arriba, el criterio principal de valoración previsto en el protocolo combinaba estas dos puntuaciones (además de otros criterios). El objetivo era evaluar la actividad de la enfermedad basándose sobre todo en la puntuación Sledai-2K. Los pacientes se consideraban “respondientes” si esta puntuación descendía al menos cuatro puntos [4,5].

No se demostró su eficacia en un ensayo clínico; en el otro, los resultados fueron poco sólidos. En el ensayo clínico con 457 pacientes, tras 52 semanas de tratamiento, se consideró que aproximadamente el 38% de los pacientes habían respondido, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,4$) [4,5]. Se observó una disminución del uso de corticosteroides en el grupo *anifrolumab*. Sin embargo, debido a

que no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el criterio principal de valoración, los resultados de este criterio secundario pierden solidez.

En vista de los resultados en este ensayo, el criterio principal de valoración en el otro ensayo se modificó antes del desenmascaramiento. Esto le resta solidez a la evidencia aportada por los resultados. El nuevo criterio principal de valoración seguía siendo un criterio de valoración compuesto, pero basado principalmente en la puntuación Bilag-2004. Principalmente, se consideró que los pacientes habían respondido si su puntuación Bilag-2004 mejoraba y si no habían tenido brotes graves [4,8].

Basándose en este nuevo criterio de valoración, en el ensayo que incluyó a 365 pacientes, tras 52 semanas de tratamiento, la proporción de “respondientes” fue del 48% en el grupo *anifrolumab*, frente al 31% en el grupo placebo ($p=0,0013$). El criterio elegido para medir el uso de corticosteroides solo aporta información parcial, lo que limita la relevancia clínica de este resultado. Solo se tuvo en cuenta a los pacientes que tomaban dosis diarias de corticosteroides equivalentes a al menos 10 mg de *prednisona* en el momento de su inclusión (aproximadamente la mitad de los pacientes). En este subgrupo, la proporción de pacientes que recibieron dosis diarias de corticosteroides equivalentes a 7,5 mg o menos de *prednisona* entre las semanas 40 y 52 fue mayor en el grupo *anifrolumab* que en el placebo (diferencia estadísticamente significativa). En este ensayo, se notificaron 86 reagudizaciones de la enfermedad en el grupo *anifrolumab* frente a 122 en el grupo placebo (no hubo una diferencia estadísticamente significativa según el protocolo).

La proporción de pacientes que presentaron una reducción de al menos un 50% en el número de articulaciones afectadas fue similar en los dos grupos [4,5].

En cuanto al análisis de la calidad de vida, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las distintas puntuaciones utilizadas entre los grupos *anifrolumab* y placebo [4].

¿Cuáles son sus riesgos?

Efectos adversos comunes a todos los inmunosupresores. Al tratarse de una proteína inyectada, es previsible que el *anifrolumab* provoque reacciones de hipersensibilidad, así como infecciones y, a largo plazo, cánceres relacionados con sus efectos inmunosupresores [4,5].

Durante la evaluación del *anifrolumab*, 837 pacientes fueron expuestos al fármaco y 466 al placebo. Los datos sobre sus efectos adversos se basan principalmente en los dos ensayos presentados arriba. El 87% de los pacientes en los grupos *anifrolumab* de 300 mg presentaron al menos un evento adverso (combinando todos los grados de gravedad) frente al 79% en los grupos placebo [4,5].

Infecciones. Dos pacientes que recibieron *anifrolumab* en dosis de 300 mg murieron de neumonía. Estas fueron las dos únicas muertes —de las 14 que se produjeron durante los ensayos— que los investigadores atribuyeron al fármaco [5].

Se informaron infecciones en el 70% de los pacientes de los grupos *anifrolumab* frente al 57% en los grupos placebo.

Consistieron principalmente en nasofaringitis (16% frente a 9%), infecciones de las vías respiratorias altas (16% frente a 10%), bronquitis (10% frente a 4%) e infección por herpes zóster (en algunos casos, diseminada) (6% frente a 1%) [4,5].

Reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión. Un paciente que recibió *anifrolumab* en dosis de 150 mg notificó una reacción anafiláctica por la que debió ser hospitalizado [4,5].

Se informaron reacciones de hipersensibilidad en 13 pacientes (2,8%) en los grupos *anifrolumab* de 300 mg frente a 3 pacientes (0,6%) en los grupos placebo [5].

Se informaron reacciones relacionadas con la infusión en el 9,4% de los pacientes en los grupos *anifrolumab* de 300 mg, frente al 7,1% de los grupos placebo, que se manifestaron principalmente como migraña y náuseas y, en menor medida, como vómitos y fatiga [5].

¿Cánceres? Durante la evaluación clínica, se notificaron 14 casos de cáncer en pacientes que recibieron *anifrolumab* (combinando todas las dosis) [5].

Durante los ensayos clínicos controlados con placebo, se informó cáncer en seis pacientes (1,3%) de los grupos *anifrolumab* de 300 mg (dos casos de cáncer de mama, tres casos de carcinoma de células escamosas, incluyendo un cáncer de piel y otro de labio, y un caso de linfoma) frente a tres pacientes (0,6%) en los grupos placebo (un tumor carcinoide, un caso de cáncer de cuello uterino y un caso de cáncer de útero) [5]. La duración del seguimiento no es suficiente para evaluar el riesgo de cáncer.

¿Interacciones farmacológicas?

Efectos inmunosupresores que se suman

Dado que el *anifrolumab* es una proteína, cabe esperar que presente muy pocas interacciones con las proteínas transportadoras o las enzimas del citocromo P450, por lo que el riesgo de interacciones farmacocinéticas debería ser bajo [3].

La acción inmunosupresora del *anifrolumab* se suma a la de otros inmunosupresores cuando se toman simultáneamente. Es posible que interfiera con la respuesta inmunitaria a la vacunación. Sin embargo, no se ha estudiado la administración simultánea del *anifrolumab* con vacunas [3].

¿Y si la paciente está embarazada? Datos insuficientes para evaluar el riesgo

Basándose en los datos disponibles de los estudios con animales, no se puede descartar la posibilidad de que el *anifrolumab* produzca algún efecto sobre la concepción y la implantación del embrión [3].

Durante los ensayos, 20 pacientes que recibieron *anifrolumab* quedaron embarazadas. No se notificaron anomalías congénitas ni complicaciones del embarazo que se pudieran atribuir al tratamiento [5].

Dado que existen muchas incertidumbres y que no se ha demostrado su beneficio clínico, las mujeres embarazadas deben evitar el uso de *anifrolumab*. Los profesionales de la salud deben animar a las mujeres en edad fértil a utilizar un método

anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 16 semanas después de su interrupción [3].

Evaluación en otros lugares

La Autoridad de Salud de Francia (HAS) analizó los datos de las evaluaciones clínicas del *anifrolumab* para tratar el lupus eritematoso sistémico y llegó a la conclusión de que el *anifrolumab* “*confiere un beneficio clínico adicional menor (ASMR IV) para el tratamiento de las formas cutáneas de la enfermedad en pacientes que no son aptos para recibir belimumab o tras el fracaso del tratamiento con belimumab, pero no aporta ningún beneficio clínico añadido (ASMR V) para tratar a los pacientes que son aptos para recibir belimumab o que no tienen afectación cutánea*” [8].

Esta Autoridad también llegó a la conclusión de que, “*en los casos de nefritis lúpica activa grave o lupus activo grave con afectación del sistema nervioso central*”, el beneficio clínico era insuficiente [8].

En la práctica

Para los pacientes con lupus eritematoso sistémico en los que el tratamiento inmunosupresor no ha sido suficientemente eficaz, añadir *anifrolumab* mejoró los síntomas a corto plazo con una frecuencia ligeramente superior al placebo en sólo uno de los dos ensayos disponibles. No existen pruebas de que la reducción del uso de corticosteroides después de añadir *anifrolumab* sea más beneficiosa que mantener la dosis inicial sin añadir *anifrolumab*. Los principales riesgos del *anifrolumab* se relacionan con sus efectos inmunosupresores, a saber: infecciones, que pueden ser graves, y posiblemente también cánceres a largo plazo, así como reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.

En la práctica, a principios de 2023, las ventajas para los pacientes no están suficientemente bien demostradas, por lo que no se justifica hacer más molesto su tratamiento añadiendo *anifrolumab*, sobre todo porque la extrapolación de los resultados del ensayo clínico a la práctica diaria está limitada por la falta de evaluaciones en pacientes con enfermedad renal o neurológica grave.

Revisión elaborada colectivamente por la Redacción: sin conflictos de intereses

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en el escrutinio prospectivo continuo, hasta el 14 de diciembre de 2022, de los índices de las principales revistas internacionales y de los boletines de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) en la biblioteca de *Prescrire*, y en la consulta sistemática de los sitios web de la EMA y de la FDA de EE UU.

También se realizaron búsquedas en las bases de datos Embase (1980-semana 44 de 2022), Medline (1950- 9 de noviembre de 2022) y en la Cochrane Library (CDSR 2022, número 11; Central 2022, número 11). También se consultaron, hasta el 10 de noviembre de 2022, los sitios web de NICE, Reprotox y clinicaltrials.gov.

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

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

1. Prescrire Editorial Staff “Belimumab. No tangible efficacy but a risk of immunosuppression” *Prescrire Int* 2013; **22** (139): 149.
2. HAS “Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Lupus systémique” February 2020: 89 pages.
3. EMA “SmPC-Saphnelo” 18 October 2022.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Saphnelo. EMEA/H/C/004975/0000” 16 December 2021: 198 pages.

5. FDA - CDER “Application number 761123Orig1s000. Multi-discipline review” 17 August 2021: 232 pages.
6. Furie RA et al. “Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial” *Lancet Rheumatol* 2019; **1** (4): e208-e219.
7. Morand EF et al. “Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus” *N Engl J Med* 2020; **382** (3): 211-221.
8. HAS - Commission de la Transparence “Avis Saphnelo” 7 December 2022: 53 pages.

Belimumab (Benlysta) para la nefritis lúpica

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 96

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: anticuerpo monoclonal dirigido contra BLYS, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, diálisis, insuficiencia renal

Nada nuevo

En combinación con otros inmunosupresores: la función renal empeoró en algunos pacientes menos, pero se desconoce si el *belimumab* retrasa la aparición de la enfermedad renal crónica o la necesidad de diálisis o de recibir un trasplante renal.

BENLYSTA - *belimumab* en solución para inyección subcutánea (s. c.) y en polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa (i. v.)

- 200 mg de *belimumab* por pluma precargada
- 120 mg o 400 mg de *belimumab* por vial

GlaxoSmithKline

■ **Inmunosupresor; anticuerpo monoclonal dirigido contra BLYS**

■ **Nueva indicación:** “en combinación con un tratamiento inmunosupresor de base para pacientes adultos con nefritis lúpica activa”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Nueva dosis para uso s. c.:** 400 mg (es decir, dos inyecciones de 200 mg) una vez por semana durante cuatro semanas, después 200 mg una vez por semana.

La enfermedad renal está presente en el 30% al 70% de los afectados por lupus eritematoso sistémico. Progresa a una insuficiencia renal terminal en el 10% al 20% de los pacientes. La insuficiencia renal aumenta la mortalidad asociada al lupus [1-3].

Se hace un análisis histológico de una biopsia renal para evaluar la actividad de las lesiones y clasificar la gravedad de la nefropatía en seis grupos, del I al VI. La nefritis lúpica clase III o más alta se considera muy activa, y el tratamiento se basa en un corticoesteroide, combinado con otro inmunosupresor como el *micofenolato de mofetilo*, *ciclofosfamida* o *azatioprina* [1-3].

El *belimumab*, un anticuerpo monoclonal que se dirige contra una proteína llamada BLYS (estimuladora del linfocito B) fue autorizado inicialmente en la UE, para administración subcutánea o intravenosa, para tratar el lupus sistémico eritematoso. Ahora también ha sido autorizado para tratar la nefritis lúpica activa [2-4].

Su evaluación para tratar este problema se basa en un único ensayo clínico aleatorizado y de doble ciego que comparó al *belimumab* por vía intravenosa con un placebo, en combinación con otros inmunosupresores (incluyendo un corticoesteroide, *micofenolato de mofetilo* y *ciclofosfamida*). Este estudio de dos años de duración incluyó a 448 adultos; el 84% padecía nefritis lúpica activa de clase III a V. No se incluyó a los pacientes en los que el *micofenolato de mofetilo* y la *ciclofosfamida* no habían sido lo suficientemente eficaces ni a los que padecían trastornos renales graves (tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min/1,73 m²) [2,3].

El criterio de valoración clínico más relevante estuvo compuesto de un conjunto de eventos graves y otros mucho menos graves, a saber: muerte o un evento relacionado con los riñones, como enfermedad renal crónica terminal, duplicación de la creatinina sérica o aumento de la proteinuria. Uno de estos eventos ocurrió en alrededor del 16% de los pacientes en el grupo *belimumab*, frente al 28% en el grupo placebo (p=0,001). El evento más frecuente fue el aumento de la proteinuria. Seis pacientes (2,7%) en el grupo *belimumab* murieron, frente a cinco (2,2%) en el grupo placebo. Se desconoce si agregar *belimumab* retrasa la aparición de la enfermedad renal crónica o la necesidad de diálisis o de recibir un trasplante renal [2,3].

Los efectos adversos del *belimumab* incluyen infecciones que pueden ser graves o incluso mortales, reacciones de hipersensibilidad graves y trastornos neuropsiquiátricos (incluyendo depresión, pensamientos suicidas —y, en algunos casos suicidio—, ansiedad e insomnio) y posiblemente cáncer. En el ensayo clínico descrito arriba, no se detectaron señales de seguridad que sugieran efectos adversos nuevos. Se informaron cuatro muertes relacionadas con infecciones en el grupo *belimumab*, frente a tres en el grupo placebo, lo que concuerda con una mayor inmunosupresión provocada al añadir *belimumab* [3,5].

En respuesta a nuestra solicitud de información, GlaxoSmithKline nos proveyó documentos administrativos y un estudio publicado.

Revisión de la literatura hasta el 22 de noviembre de 2022

1. “Systemic lupus erythematosus”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 29 July 2022: 9 pages.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Benlysta” 15 December 2021: 37 pages.

3. EMA - CHMP “Public assessment report for Benlysta. EMEA/H/C/002015/II/0080” 25 March 2021: 96 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Belimumab. No tangible efficacy but a risk of immunosuppression” *Prescrire Int* 2013; **22** (139): 149.

5. Prescrire Rédaction “Bélimumab (Benlysta®) et lupus érythémateux disséminé dès l’âge de 5 ans” *Rev Prescrire* 2021; **41** (451): 343-344.

Blinatumomab (Blinicyto) para niños con leucemia linfoblástica aguda en primera recaída

Rev Prescrire 2023; 32 (248): 129

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: ; anticuerpo biespecífico anti CD19/anti CD3, cáncer hematológico, cromosoma Filadelfia negativo

Ofrece una ventaja

Se lo comparó con la quimioterapia en un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 108 niños. Hubo menos muertes y menos efectos adversos graves cuando se usó el *blinatumomab* como tratamiento de consolidación. Los datos de otro ensayo clínico que evaluó una dosis diferente a la autorizada coinciden con estas conclusiones.

BLINCYTO - *blinatumomab* en polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa

• **38,5 microgramos** de *blinatumomab* por vial (1 vial de polvo + 1 vial de solución estabilizadora)

Amgen

■ **Antineoplásico; anticuerpo biespecífico anti CD19/anti CD3**

■ **Nueva indicación:** en monoterapia, para “*pacientes pediátricos de 1 año y mayores, con LLA [leucemia linfoblástica aguda] de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo, como parte del tratamiento de consolidación*”. [procedimiento centralizado UE - especialidad farmacéutica huérfana]

■ **Nueva dosis:** después de dos ciclos de consolidación, un ciclo de *blinatumomab* durante 28 días, en infusión intravenosa continua:

- pacientes que pesen menos de 45 kg: 15 microgramos/metro² por día (sin sobrepasar los 28 microgramos por día);
- pacientes que pesen 45 kg o más: 28 microgramos por día.

Para los niños que padecen leucemia linfoblástica aguda, el tratamiento de primera línea suele consistir en varias etapas de quimioterapia, a saber: de inducción, de consolidación y de mantenimiento. En algunos casos, se ofrece un trasplante de células madre hematopoyéticas, lo que puede aumentar la probabilidad de supervivencia [1-3].

Después de recibir el tratamiento de primera línea, alrededor de un 15% a un 20% de los niños sufre recaídas. Se considera que la recaída es de riesgo alto cuando ocurre menos de 18 meses después del diagnóstico o menos de 6 meses después de terminar el tratamiento de primera línea. La supervivencia a cinco años es inferior al 30%. Por lo general, el tratamiento se basa en líneas de quimioterapia consecutivas, aunque no existe un protocolo consensuado [2-4].

El *blinatumomab* es un anticuerpo biespecífico anti CD19 y anti CD3. Ya estaba autorizado en la UE para otras indicaciones, incluyendo para niños de 1 año y mayores con leucemia linfoblástica aguda refractaria o en recaída, después de al menos dos líneas de tratamiento. Ahora también se ha autorizado como

tratamiento de consolidación después de una recaída considerada de alto riesgo [1-3].

Para este problema, la evaluación clínica se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que incluyó a 108 niños y adolescentes, con una mediana de edad de 5 años. Todos ellos habían recibido previamente quimioterapia de inducción y dos ciclos de un tratamiento de consolidación. Se los aleatorizó para recibir *blinatumomab* o quimioterapia como tercer ciclo de tratamiento de consolidación. Después de una mediana de seguimiento de 31 meses, la mortalidad (un criterio secundario de valoración) fue de aproximadamente un 17% en el grupo *blinatumomab*, frente al 43% en el grupo control (diferencias estadísticamente significativas). Durante la ejecución del ensayo clínico, alrededor de un 87% de los pacientes de cada grupo recibieron un trasplante de células madre hematopoyéticas [2,3].

Otro ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento comparó —después de la quimioterapia de inducción— dos ciclos de tratamiento de consolidación con *blinatumomab*, en una dosis diferente a la autorizada, frente a dos ciclos de quimioterapia. Los resultados también favorecieron al *blinatumomab* [5].

El *blinatumomab* conlleva un riesgo de numerosos efectos adversos, que suelen ser graves y, en ocasiones, mortales, incluyendo: trastornos neurológicos, reacciones relacionadas con la infusión, infecciones, pancreatitis, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citosinas y trastornos hematológicos [1,6].

En los ensayos clínicos comentados arriba, los efectos adversos del *blinatumomab* fueron mayormente los que ya se conocían. Los efectos adversos graves parecieron ser menos frecuentes que en los grupos control que recibieron quimioterapia. Sin embargo, estos resultados pierden solidez debido a que no hubo enmascaramiento. En el principal ensayo clínico descrito arriba, cuatro pacientes que habían recibido *blinatumomab* padecieron un episodio tromboembólico, incluyendo un caso de coagulación intravascular diseminada, frente a ningún paciente en el grupo control que recibió quimioterapia [2,5].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Amgen no nos proveyó documentación de su producto.

Revisión de la literatura hasta el 9 de diciembre de 2022

1. Prescrire Rédaction “Blinatumomab (Blinicyto®) et leucémie aiguë lymphoblastique en rechute, dès l’âge de un an” *Rev Prescrire* 2020; **40** (443): 654-655.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Blinicyto. EMEA/H/C/003731/II/0038” 20 May 2021: 162 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Blinicyto” 15 December 2021: 30 pages.

4. Horton TM et al. "Relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma in children and adolescents" UpToDate. www.uptodate.com accessed 6 December 2022: 36 pages.
5. Brown PA et al. "Effect of postreinduction therapy consolidation with blinatumomab vs chemotherapy on disease-free survival in children,

- adolescents, and young adults with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia. A randomized clinical trial" *JAMA* 2021; **325** (9): 833-842 + Supplemental online content: 14 pages.
6. EMA "SmPC-Blinicyto" 1 September 2022.

Dabigatrán (Pradaxa) para la trombosis venosa en niños y adolescentes

Rev Prescrire 2023; 32 (248): 124-125

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: inhibidor de la trombina, anticoagulante, dabigatrán etexilato, antagonista de la vitamina K, heparina, medicamentos en el embarazo, fetotoxicidad

Nada nuevo

Se ejecutó un único ensayo clínico con 267 niños y adolescentes, que no aportó evidencia de que represente una ventaja en comparación con la *warfarina* o el *rivaroxabán*. Las diferentes formulaciones del *dabigatrán* no son bioequivalentes. Además, las características de su administración y el corto tiempo de conservación de la solución oral reconstituida complican su uso.

PRADAXA - *dabigatrán* en polvo para solución oral, gránulos recubiertos o cápsulas duras

- **6,25 mg** de *dabigatrán etexilato* por ml de solución oral reconstituida (30 sobres de *dabigatrán* en polvo + 30 viales de solvente + 30 sobres con sucralosa en polvo + 60 pipetas dosificadoras de 12 ml + 30 adaptadores)
- **20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg o 150 mg** de *dabigatrán etexilato* por sobre de gránulos recubiertos (60 sobres)
- **75 mg, 110 mg o 150 mg** de *dabigatrán etexilato* por cápsula (10, 30 o 60 cápsulas por blíster)

Boehringer Ingelheim

■ Anticoagulante; inhibidor de la trombina

■ **Nueva indicación:** "Tratamiento de episodios tromboembólicos venosos (TEV) [después de un anticoagulante parenteral] y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años". [procedimiento centralizado UE]

■ **Nueva dosis:** Dos administraciones por día. Las tres formulaciones no son bioequivalentes. En el resumen de las características del producto (RCP), hay un cuadro para cada formulación que indica las dosis que se debe tomar en la mañana y en la noche (en miligramos para las cápsulas y los sobres con gránulos; en mililitros para la solución oral) según la edad y el peso del paciente.

Condiciones de conservación:

- gránulos recubiertos: "el sobre (...) se debe usar inmediatamente después de abrirlo (...). [Una vez mezclado con alguno de los alimentos que se mencionan en el RCP], el medicamento se debe administrar durante los 30 minutos siguientes.
- polvo para solución oral: "Una vez reconstituida, la solución oral (...) se puede almacenar hasta dos horas a una temperatura inferior a 25°C, o hasta 18 horas a una temperatura de entre 2-8°C".

En los casos raros de trombosis venosa en niños o adolescentes, cuando parece justificado usar un anticoagulante, el tratamiento inicial es una heparina durante 5 a 10 días. El tratamiento

anticoagulante se mantiene, a menudo durante al menos seis semanas, con una heparina o con *warfarina*, un antagonista de la vitamina K, por vía oral [1]. Según los resultados de un ensayo clínico con 500 niños y adolescentes, el balance riesgo-beneficio del *rivaroxabán* —un inhibidor del factor Xa— por vía oral no es más favorable que el de otros medicamentos de primera elección, aunque las dificultades del tratamiento son diferentes, por lo que podría ser una ventaja para algunos pacientes. Para los bebés, el beneficio del *rivaroxabán* es incierto debido a que aumenta el riesgo de hemorragias [1].

El *dabigatrán* es un anticoagulante del grupo de los inhibidores de la trombina. En la UE, ha estado autorizado durante varios años para tratar a adultos después de una trombosis venosa (después de un tratamiento inicial con una heparina por vía parenteral); para ese problema, no representa ningún avance terapéutico [2,3]. Ahora también se ha autorizado para tratar a pacientes menores de 18 años, en dos nuevas formas farmacéuticas: un polvo para reconstituir y administrar por vía oral, y gránulos recubiertos [4].

No es más eficaz que el tratamiento de referencia. La evaluación clínica del *dabigatrán* en niños consiste principalmente en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que lo comparó con un anticoagulante seleccionado por el investigador (un antagonista de la vitamina K o una heparina) [3]. Se incluyó a 267 niños y adolescentes; 35 de ellos tenían menos de 2 años [3].

El criterio principal de valoración fue la desaparición del trombo (en las imágenes) durante los tres meses siguientes al inicio del tratamiento, sin recurrencia de un episodio trombótico venoso o muerte relacionada con tal episodio [3]. Este criterio se logró en el 46% de los pacientes en el grupo *dabigatrán*, frente al 42% de los controles, una diferencia que no fue estadísticamente significativa según el protocolo [3].

Algunas dosis de *dabigatrán* recomendadas en el RCP europeo (que se determinaron principalmente con datos farmacocinéticos) son diferentes a las dosis evaluadas en el ensayo clínico. Por ejemplo, en el caso de los gránulos recubiertos, en el ensayo clínico se evaluó una dosis de 100 mg para niños de 3 años y con un peso de 13 a 16 kg, mientras que la dosis en el RCP es de 140 mg. Asimismo, en el caso de las cápsulas, la dosis evaluada en el ensayo clínico fue de 125 mg para niños de 8 años con un peso de 16 a 21 kg, mientras que la dosis en el RCP es de 110 mg [3,4]. Como resultado, el balance riesgo-beneficio de las dosis recomendadas en el RCP es muy incierto [3].

Aunque no se incluyó a pacientes con un riesgo alto de sufrir hemorragias, se notificaron hemorragias graves en el 2,3% de los

pacientes en el grupo *dabigatrán* (no hubo muertes) y en el 2,2% de los controles (hubo una muerte) [3]. En los niños menores de dos años, el 27% de los que recibieron *dabigatrán* padeció una hemorragia (de cualquier gravedad), frente a ninguno de los controles [3].

Además, las organizaciones de farmacovigilancia han recibido informes de casos de “nefropatía asociada a los anticoagulantes” que se han atribuido al *dabigatrán*. Este efecto adverso se ha añadido al RCP europeo, sin especificar la edad de los pacientes [4,5].

Los estudios con animales han demostrado que el *dabigatrán* es fetotóxico [6].

Limitaciones prácticas. Las cápsulas y los sobres contienen los mismos gránulos recubiertos de *dabigatrán* [3]. En adultos, abrir las cápsulas antes de ingerir su contenido aumenta la biodisponibilidad del *dabigatrán* en comparación con ingerir la cápsula entera, por lo que el riesgo de hemorragia aumenta [4]. En niños de 8 a 12 años, las cápsulas y los gránulos en sobre se han autorizado en dosis diarias diferentes para un mismo paciente, porque estas dos formas no son bioequivalentes. Se debe prever un aumento del riesgo de hemorragias, sobre todo porque, según los datos farmacocinéticos obtenidos en niños, las dosis diarias recomendadas de *dabigatrán* en gránulos en ocasiones son superiores a las de las cápsulas [4].

Los gránulos en sobre se administran después de mezclarlos con alimentos [4]. Los estudios de estabilidad se han hecho con un número muy limitado de alimentos. Demostraron que los productos lácteos aumentan la desintegración de los gránulos.

Basándose en estos estudios, se recomienda que estos gránulos solo se mezclen con jugo de manzana o algún alimento blando (como puré de zanahoria, banana o manzana) y se administren antes de los 30 minutos [3,4]. Los gránulos de esta mezcla se pueden masticar sin ningún riesgo [3].

La solución oral de *dabigatrán* se debe preparar cada día y conservar durante un máximo de 18 horas en una nevera (mientras que la solución oral de *rivaroxabán* se conserva durante dos semanas a temperatura ambiente) [1,4]. Se administra con una pipeta dosificadora (incluida en el envase) que tiene una escala de 0 a 12 ml con una graduación de 0,25 ml.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Boehringer Ingelheim nos proveyó documentos administrativos y un documento de antecedentes que resumía los datos de las evaluaciones en niños.

Revisión de la literatura hasta el 12 de diciembre de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Rivaroxaban (Xarelto^o) for venous thromboembolism in children and adolescents. An orally administered alternative” *Prescrire Int* 2022; **31** (239): 173-175.
2. Prescrire Editorial Staff “Dabigatran: deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Warfarin remains the standard drug” *Prescrire Int* 2015; **24** (161): 150.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Pradaxa. EMEA/H/C/000829/X/0122/G” 12 November 2020: 142 pages.
4. EMA “SmPC+PIL-Pradaxa” 25 July 2022.
5. EMA - CHMP “Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) for dabigatran. EMEA/H/C/PSUSA/00000918/ 202103” 14 October 2021: 2 pages.
6. Prescrire Rédaction “Dabigatran” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2023.

Degarelix (Firmagon) para el cáncer de próstata localizado o localmente avanzado

Rev Prescrire 2023; 32 (248): 125

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: antagonista de la GnRH, agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), Zoladex

Nada nuevo

En los pacientes con cáncer de próstata localizado o “localmente avanzado” de alto riesgo, la terapia de privación de andrógenos con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), combinada con radioterapia, reduce la mortalidad relacionada con el cáncer [1].

El *degarelix* (Firmagon- Ferring) es un antagonista de la GnRH que ya está autorizado en la UE para tratar el cáncer de próstata avanzado [2]. Ahora también se ha autorizado para tratar el cáncer de próstata localizado o “localmente avanzado”, en combinación con radioterapia. Para este problema clínico, se lo

evaluó principalmente en un ensayo clínico que lo comparó con la *goserelina* (un agonista de la GnRH, bajo la marca comercial Zoladex) en 246 pacientes. Dado que se trataba de un estudio de “no inferioridad” sin enmascaramiento, con un criterio principal de valoración radiológico a corto plazo (que se evaluó a las 12 semanas), no fue diseñado para demostrar que el *degarelix* aporte posibles beneficios en los resultados clínicos que son importantes para los pacientes, como la progresión de los síntomas. El perfil de efectos adversos del *degarelix* es similar al de otros agonistas de la GnRH [2].

Revisión de la literatura hasta el 12 de diciembre de 2022

1. “Leuproréline (Eligard^o) et certains cancers de la prostate” *Rev Prescrire* 2016; **36** (395): 659.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Firmagon. EMEA/H/C/000986/II/0039/G” 16 September 2021: 50 pages.

Delamanid (Delyba) para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos en niños y adolescentes

Rev Prescrire 2023; 32 (246): 61

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: tuberculosis multidrogo resistente, TB-MTR, : hipopotasemia, prolongación del intervalo QT, arritmias graves, trastornos neuropsiquiátricos,

Nada nuevo

No se ha hecho ninguna evaluación comparativa, y no hay evidencia de que añadir *delamanid* a una combinación optimizada de antibióticos represente un avance terapéutico.

DELTYBA - *delamanid* en comprimidos

• **25 mg** de *delamanid* por comprimido dispersable o **50 mg** por comprimido no dispersable

Otsuka Pharmaceutical

■ **Antibiótico; antituberculoso**

■ **Nueva indicación:** “como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos en (...) adolescentes, niños y bebés con un peso corporal de al menos 10 kg, cuando no se puede establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Nueva dosis:** tomar con alimentos durante 24 semanas, usando comprimidos dispersables para los pacientes que pesen menos de 30 kg y comprimidos no dispersables para los que pesen 30 kg o más. La dosis diaria se determina según el peso corporal:

- de 10 kg a menos de 20 kg: 25 mg por la mañana y por la noche;
- de 20 kg a menos de 30 kg: 50 mg por la mañana y 25 mg por la noche;
- de 30 kg a menos de 50 kg: 50 mg por la mañana y por la noche;
- 50 kg o más: 100 mg por la mañana y por la noche.

A los pacientes con tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos —es decir, tuberculosis pulmonar causada por una micobacteria resistente *in vitro* a la *isoniazida* y la *rifampicina*— se les suele ofrecer un “tratamiento de base optimizado”, que consiste en una combinación de antibióticos seleccionados en base particularmente a la susceptibilidad *in vitro* de la micobacteria aislada a diferentes antibióticos. En un ensayo clínico controlado con placebo que incluyó a aproximadamente 500 adultos, añadir *delamanid* a un tratamiento de base optimizado no redujo la mortalidad ni mejoró la eficacia bacteriológica del tratamiento [1,2].

Ahora, en la UE, el *delamanid* está autorizado para tratar a adolescentes, niños y bebés con tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos. Al mismo tiempo, se autorizó un comprimido dispersable con 25 mg de *delamanid*, y ya se encontraba disponible un comprimido no dispersable con 50 mg [3].

El *delamanid* se evaluó en un estudio de farmacocinética no comparativo que incluyó a 37 niños y adolescentes de 9,4 meses a 17 años, con un peso de entre 6 y 45 kg. Todos recibieron *delamanid* además del tratamiento de base optimizado. Después de darles seguimiento durante 24 meses, se consideró que aproximadamente un 40% de los pacientes se habían curado. Al no haber usado un fármaco comparativo, estos datos no permiten saber cómo añadir *delamanid* benefició a los pacientes, si acaso lo hizo [4,5].

Los efectos adversos conocidos del *delamanid* incluyen: hipopotasemia; prolongación del intervalo QT y arritmias graves; trastornos neuropsiquiátricos, como alucinaciones; y trastornos gastrointestinales [1-3,6]. También se informaron casos de hipotiroidismo [3]. En el estudio descrito arriba, se prolongó el tiempo de protrombina en tres niños y el tiempo de hemorragia en un niño; se consideró que estos episodios posiblemente se relacionaron con el *delamanid* [4]. Además, las alucinaciones causadas por el *delamanid* parecen ser más frecuentes en niños que en adultos [3].

Cada comprimido dispersable de *delamanid* se debe disolver en 10 ml a 15 ml de agua, y la suspensión que se forma se debe ingerir inmediatamente. Los comprimidos dispersables y los no dispersables no son bioequivalentes y, por tanto, no son intercambiables mg por mg. [3].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Otsuka Pharmaceutical no nos proveyó ninguna documentación sobre su producto.

Revisión de la literatura hasta el 31 de octubre de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Delamanid and multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. For selected patients, with cardiac monitoring” *Prescrire Int* 2017; 26 (181): 89-92.
2. Prescrire Editorial Staff “Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis and delamanid. No demonstrated clinical benefit” *Prescrire Int* 2021; 30 (230): 453.
3. EMA “SmPC-Deltyba” 7 September 2022.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Deltyba. EMEA/H/C/002552/X/0046/G” 22 July 2021: 62 pages.
5. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Deltyba 50 mg” 19 May 2021 + “Avis-Deltyba” 20 April 2022: 55 pages.
6. Prescrire Rédaction “Délamanid” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2023.

Empagliflozina (Jardiance) para la insuficiencia cardíaca crónica

Rev Prescrire 2023; 32 (246): 62-63

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: gliflozina, dapagliflozina, bloqueante del receptor 2 de angiotensina, betabloqueante, diurético antagonista de la aldosterona, sacubitril, Valsartán, Inhibidor de SGLT2

Otra gliflozina para uso en cardiología que no ha demostrado aportar ninguna ventaja

Nada nuevo

En dos ensayos clínicos controlados con placebo que incluyeron a aproximadamente 10.000 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección ventricular reducida o preservada, la *empagliflozina* redujo la frecuencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca, pero no hay evidencia de que reduzca la mortalidad. Dado que no se ha comparado con otros medicamentos que se utilizan para tratar la insuficiencia cardíaca, no se ha demostrado que la *empagliflozina* represente un avance terapéutico. Sobre todo, cuando la fracción de eyección ventricular izquierda está

reducida, no hay evidencia que sugiera que la *empagliflozina* ofrece alguna ventaja sobre la *dapagliflozina*.

JARDIANCE - *empagliflozina* en comprimidos

• 10 mg de *empagliflozina* por comprimido

Boehringer Ingelheim

■ **Inhibidor de SGLT2**

■ **Nueva indicación:** “*insuficiencia cardíaca crónica sintomática*”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 10 mg por día.

Comparar antes de decidir

La insuficiencia cardíaca crónica es un trastorno frecuente y grave, sobre todo en pacientes mayores de 70 años. Se caracteriza por la incapacidad del corazón para garantizar un flujo sanguíneo que cubra las necesidades del organismo. Los episodios de descompensación aguda, con exacerbación de la insuficiencia cardíaca, ocurren con frecuencia y ocasionan la hospitalización y, en algunos casos, la muerte [1,2].

Basándose en los valores de fracción de eyección ventricular izquierda obtenidos a través de una ecocardiografía, la insuficiencia cardíaca se puede clasificar en casos de fracción de eyección ventricular reducida (menos del 40%) y casos de fracción de eyección ventricular preservada (más del 50%). Cuando la fracción de eyección está entre el 40% y el 50%, se suele considerar que los pacientes (sobre todo en los ensayos clínicos) padecen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada [3,4].

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca son las mismas, independientemente de la fracción de eyección ventricular. Sin embargo, sí hay diferencias en: la patología cardíaca subyacente, las causas, los trastornos asociados a la insuficiencia cardíaca y la respuesta al tratamiento [1,3-5].

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: medicamentos con beneficios establecidos. Algunas combinaciones de medicamentos aportan beneficios bien establecidos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, principalmente: un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueante del receptor 2 de angiotensina (BRA), junto con un betabloqueante y, en ocasiones, un diurético antagonista de la aldosterona. Este tratamiento reduce la frecuencia de las exacerbaciones y la mortalidad por todas las causas [1].

Para los pacientes menores de 75 años con síntomas leves y una fracción de eyección muy reducida, reemplazar el inhibidor ECA o el BRA con una combinación de *sacubitril* (un inhibidor de la neprilisina) + *valsartán* parece reducir levemente la mortalidad a mediano plazo [1].

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que incluyó a 4700 pacientes con una fracción de eyección media del 31%, después de una mediana de seguimiento de 18 meses, añadir *dapagliflozina* a un tratamiento “optimizado” pareció reducir la mortalidad por todas las causas (11,5% frente al 14%). La *dapagliflozina* también redujo la incidencia del criterio de valoración compuesto, que incluyó: muerte por causas cardiovasculares o empeoramiento de la insuficiencia

cardíaca que requiera hospitalización o una consulta urgente que no hubiera sido planificada (16% frente al 21%) [1].

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada: medicamentos que no demostraron extender la supervivencia. Los medicamentos que se usan para tratar la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada suelen ser los mismos que se usan para tratar la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Sin embargo, a finales de 2022, no hay ensayos clínicos aleatorizados que hayan demostrado que algún medicamento alarga la supervivencia de estos pacientes [3,4].

¿Qué hay de nuevo?

La *empagliflozina* es otra gliflozina que está autorizada en la UE para tratar a adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática, sin importar la fracción de eyección ventricular [4].

Para este problema clínico, en comparación con los medicamentos que ya están disponibles, ¿qué ventajas ofrece la *empagliflozina* para reducir la mortalidad o prevenir las complicaciones clínicas como la descompensación aguda? ¿en comparación con la *dapagliflozina*, representa una ventaja para los pacientes con fracción de eyección ventricular reducida? ¿y cuáles son sus efectos adversos?

Dos ensayos clínicos controlados con placebo, uno en pacientes con fracción de eyección reducida y otro en pacientes con fracción de eyección preservada. A finales de 2022, la evaluación clínica de la *empagliflozina* para tratar la insuficiencia cardíaca no incluía ensayos clínicos comparativos con *dapagliflozina* ni con otros medicamentos para tratar la insuficiencia cardíaca, como la combinación de *sacubitril* + *valsartán*. Se basó en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo que incluyeron a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática a pesar de estar recibiendo un tratamiento apropiado. La mayoría de los pacientes tenía una leve limitación de la actividad física sin incomodidad en el reposo (clase II, según la clasificación funcional de la New York Heart Association [NYHA]). En ambos ensayos clínicos, el criterio de valoración principal compuesto incluyó la muerte cardiovascular o la hospitalización por insuficiencia cardíaca [2,4-8].

Uno de los ensayos clínicos incluyó a 3730 pacientes con una media de edad de 67 años, que tenían una fracción de eyección del 40% o menos (en promedio, alrededor de un 27%). El tratamiento consistió en lo siguiente: en aproximadamente un 73% de los pacientes, un inhibidor ECA o un BRA; en el 96%, un betabloqueante; en el 26%, la combinación de *sacubitril* + *valsartán*; y en el 97%, un diurético. La mediana del seguimiento fue de 16 meses [5,6]. El otro ensayo clínico incluyó a 5988 pacientes con una edad media de 72 años, que tenían una fracción de eyección superior al 40% (en promedio, alrededor de un 54%). El tratamiento consistió en lo siguiente: en aproximadamente el 83% de los pacientes, un inhibidor ECA o BRA; en el 89%, un betabloqueante; y en el 91%, un diurético. La mediana del seguimiento fue de aproximadamente 26 meses [2,4].

Reducción leve de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, pero sin evidencia de que alargue la supervivencia. En cada uno de los ensayos clínicos, al momento del análisis, la mortalidad por todas las causas fue de aproximadamente un 14%, sin diferencia entre los grupos [4,5].

En el ensayo clínico que incluyó a pacientes con una fracción de eyección reducida, ocurrió al menos uno de los eventos incluidos en el criterio de valoración principal en aproximadamente un 19% de los pacientes en el grupo *empagliflozina*, frente al 25% de los pacientes en el grupo placebo. En el ensayo clínico que incluyó a pacientes con una fracción de eyección preservada, la incidencia fue del 14% frente al 19%, respectivamente ($p < 0,001$ en ambos estudios). En estos ensayos clínicos, las diferencias observadas se debieron principalmente a una incidencia menor de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en el grupo *empagliflozina* que en el grupo placebo: 13% frente al 18% en un ensayo clínico y del 9% frente al 12% en el otro ($p < 0,001$) [4,5,7,8].

Efectos adversos de las gliflozinas. El perfil de efectos adversos conocidos de las gliflozinas —que parecen ser similares para la *dapagliflozina* y la *empagliflozina*— consiste principalmente en infecciones urinarias y genitales asociadas al aumento de la excreción de glucosa por la orina, y fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier), que puede ser mortal. Al aumentar la diuresis, también conllevan un riesgo de deshidratación e hipovolemia, que pueden ocasionar hipotensión e insuficiencia renal. Las gliflozinas también pueden provocar cetoacidosis, hipoglucemia y, posiblemente, fracturas y cáncer. Se debería evitar su uso en los pacientes que padecen diabetes tipo 1, debido al aumento del riesgo de cetoacidosis [1,9,10].

Los ensayos clínicos descritos arriba no aportaron información nueva sobre el perfil de efectos adversos de la *empagliflozina*. En el ensayo clínico que incluyó a pacientes con una fracción de eyección reducida, un paciente diabético masculino en el grupo *empagliflozina* padeció gangrena de Fournier: los investigadores la atribuyeron al medicamento [4,6].

En la práctica

Al no existir una comparación con otros medicamentos para tratar la insuficiencia cardíaca, no se ha demostrado que la

empagliflozina represente un avance terapéutico para los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Cuando la fracción de eyección ventricular izquierda está reducida, no hay evidencia que sugiera que la *empagliflozina* ofrece ventajas sobre la *dapagliflozina*. Su lugar en la estrategia de tratamiento para la insuficiencia cardíaca es tan incierto como el de la *dapagliflozina*, sobre todo al compararlas con la combinación de *sacubitril + valsartán*. Los efectos adversos de las gliflozinas son bien conocidos y, en ocasiones, graves, una buena razón para restringir su uso a situaciones en las que la combinación de *sacubitril + valsartán* no sea una opción satisfactoria.

Se debería advertir a los pacientes que están tomando una gliflozina de los riesgos, principalmente de hipoglucemia, desmayos causados por la hipotensión e infecciones en el perineo, y de que deberían buscar atención médica con urgencia si aparece cualquiera de estos trastornos. También es recomendable monitorear los niveles de creatinina en sangre.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Boehringer Ingelheim nos proveyó documentos administrativos y artículos publicados, así como elementos relacionados con el empaquetado.

Revisión de la literatura hasta el 18 de octubre de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Dapagliflozin (Forxiga) and chronic heart failure. An alternative to the sacubitril + valsartan combination, with the serious adverse effects common to all gliflozins” *Prescrire Int* 2021; **30** (232): 285-287.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Jardiance 10 mg” 1 June 2022: 44 pages.
3. Carr-White G and Webb J “Heart failure with preserved ejection fraction” *BMJ Best Practice*, 27 March 2019: 82 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Jardiance. EMEA/H/C/002677/ II/0060” 27 January 2022: 120 pages.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Jardiance. EMEA/H/C/002677/ II/0055” 20 March 2021: 96 pages.
6. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Jardiance 10 mg” 5 January 2022: 43 pages.
7. Packer M et al. “Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure” *N Engl J Med* 2020; **383** (15): 1413-1424 + supplementary appendix: 36 pages.
8. Anker SD et al. “Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction” *N Engl J Med* 2021; **385** (16): 1451-1461 + supplementary appendix: 38 pages.
9. Prescrire Rédaction “Gliflozines (anti-SGLT2)” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
10. EMA “SmPC-Jardiance” 21 July 2022.

Eszopiclona (Noxiben) para el insomnio

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 98

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: zopiclona, oxacepam, riesgo de dependencia a somníferos, insomnio

Nada nuevo

La *eszopiclona* es el enantiómero S de la *zopiclona*. Su evaluación comparativa con la *zopiclona* no demostró ninguna ventaja clínica en términos de eficacia, efectos adversos o interacciones farmacológicas.

Para los pacientes con una baja calidad de sueño, algunas medidas que los puedan ayudar a recuperar la sensación de que han tenido un buen descanso por las noches incluyen hacer cambios en el estilo de vida, mejorar el ambiente en su dormitorio, someterse a terapias cognitivas y conductuales para reestablecer un ciclo de descanso satisfactorio y utilizar extracto de valeriana. Si tales medidas no se pueden implementar fácilmente o fallan, se puede considerar la *doxilamina* (un antihistamínico sedante). Si la falta de sueño es muy

problemática, una alternativa es el *oxazepam*, una benzodiazepina con una semivida corta que no tiene metabolitos activos. Se debería tomar durante la menor cantidad de tiempo y en la dosis más baja posible debido a los efectos adversos de las benzodiazepinas, a saber: trastornos de la memoria, reducción del estado de alerta, somnolencia, trastornos cognitivos, caídas, dependencia y síntomas de abstinencia cuando se las suspende. La *zopiclona*, que es un análogo de las benzodiazepinas, conlleva un riesgo mayor de efectos residuales que persisten durante la mañana siguiente a la exposición en comparación con el *oxazepam*, porque algunos de sus metabolitos son activos [1].

La *eszopiclona* es el enantiómero S de la *zopiclona* [2,3]. Ha sido autorizada en varios países, incluyendo Francia, para tratar el insomnio en adultos [2].

Según los estudios de biodisponibilidad, 3,5 mg de *eszopiclona* equivalen a 7,5 mg de *zopiclona* [3]. En 2009, la EMA llegó a la conclusión de que este enantiómero no tiene ventajas demostradas sobre la *zopiclona* en términos de eficacia o efectos adversos [4]. Para 2022, esta situación no había cambiado, según los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y de doble ciego que se ejecutó durante cuatro semanas e incluyó a 262 pacientes, y que comparó 3 mg de *eszopiclona* con 7,5 mg de *zopiclona* [2]. En otro ensayo clínico, que la comparó con un placebo, 1 mg de *eszopiclona* redujo el tiempo necesario para conciliar el sueño sin extender su duración total, por lo que el beneficio de esta dosis es incierto [2,3]. Se puede prever que el perfil de efectos adversos de la *eszopiclona* sea similar al de la *zopiclona* [3,5,6]. En particular, se debería tomar en cuenta el riesgo de dependencia cuando se usa por períodos prolongados [5,6]. Desde que la *eszopiclona* se empezó a comercializar en EE UU, ha habido informes de disosmia (trastornos olfativos) [7].

Filgotinib (Jyseleca) para la colitis ulcerosa

Rev Prescrire 2023; 32 (248): 122

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: tofacitinib, Xeljanz, inmunosupresor, inhibidores de la Janus quinasa, inhibidores de la JAK, artritis reumatoide

Nada nuevo

Para los pacientes con colitis ulcerosa en los que un corticoesteroide y un inmunosupresor “convencional”, como la *azatioprina* (Imurel u otras marcas), no han resultado suficientemente eficaces, una opción es usar un inmunosupresor del grupo de los inhibidores del FNT alfa. Si estos tampoco tienen suficiente eficacia o no se toleran bien, el beneficio del *tofacitinib* (Xeljanz) —un inmunosupresor del grupo de los inhibidores de la Janus quinasa— no está bien establecido [1].

El *filgotinib* (Jyseleca - Galapagos) es otro inhibidor de la Janus quinasa que ya está autorizado en la UE para tratar la artritis reumatoide. Ahora también se ha autorizado para tratar la colitis ulcerosa cuando otro inmunosupresor no haya tenido suficiente eficacia o cuando sus efectos adversos no se hayan tolerado bien. Para este problema, se lo ha evaluado en un único ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo. Por lo tanto, no se ha

La *zopiclona* y la *eszopiclona* son metabolizadas principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Comparten las mismas posibilidades de producir interacciones farmacológicas, incluyendo, por ejemplo, un riesgo mayor de sedación y de depresión respiratoria cuando se combinan con un opioide, una benzodiazepina o con alcohol [5,6].

A finales de 2022 había muy pocos datos disponibles sobre las consecuencias del uso de la *eszopiclona* en mujeres embarazadas. Se sospecha que la exposición a la *zopiclona* durante el primer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de que el feto tenga el paladar hendido, y se han informado casos de síndrome de abstinencia en recién nacidos que habían sido expuestos poco tiempo antes del nacimiento [6].

En respuesta a nuestra solicitud de información, GL Pharma nos proveyó datos publicados.

Revisión de la literatura hasta el 24 de octubre de 2022

1. Prescrire Rédaction “Mauvais sommeil chez un adulte” Premiers Choix Prescrire, updated September 2020: 6 pages.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Noxiben” 15 December 2021: 37 pages.
3. HMA “Public assessment report for Lunivia. DE/H/5812/001-003/DC” 22 January 2021: 44 pages.
4. Prescrire Rédaction “Eszopiclone: manœuvre “anticopie” avortée” *Rev Prescrire* 2009; **29** (313): 817.
5. ANSM “RCP-Noxiben 1 mg” 23 May 2022.
6. Prescrire Rédaction “Benzodiazépines et apparentés” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
7. US FDA “Full prescribing information-Lunesta” August 2019.

determinado si representa un avance terapéutico en comparación con otros inmunosupresores que ya están disponibles [2,3].

Los efectos adversos conocidos del *filgotinib* son los que se observan frecuentemente con los inmunosupresores del grupo de los inhibidores de la Janus quinasa. En comparación con los inhibidores del FNT alfa, los inhibidores de la Janus quinasa conllevan un riesgo mayor de trastornos cardiovasculares y tromboembólicos, cáncer, infecciones graves y muerte [4].

Revisión de la literatura hasta el 12 de diciembre de 2022

1. “Ustékinumab (Stelara®) et rectocolite hémorragique” *Rev Prescrire* 2020; 40 (444): 733-734.
2. “Filgotinib (Jyseleca®) in rheumatoid arthritis” *Prescrire Int* 2022; 31 (238): 149-150.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Jyseleca. EMEA/H/C/005113/II/0001” 16 September 2021: 178 pages.
4. “Tofacitinib (Xeljanz®) in juvenile idiopathic arthritis” *Prescrire Int* 2023; 32 (246): 66.

Inclisiran. No hay datos significativos de resultados cardiovasculares para inclisiran.*(No meaningful cardiovascular outcome data for inclisiran).**Drug and Therapeutics Bulletin 2023;61:86.*<http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2023.000024>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)***Tags: hipercolesterolemia, HDK, ORION, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, PCSK9**Resumen de: Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J* 2023;44:129–38.**Puntos clave**

- Inclisiran ha demostrado reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en tres ensayos clínicos de fase III, pero sus efectos sobre los resultados cardiovasculares no se han establecido.
- Un estudio financiado por la empresa farmacéutica agrupó los datos de los pacientes de los tres ensayos de fase III para evaluar los efectos sobre los principales acontecimientos adversos cardiovasculares.
- Ninguno de los estudios de fase III incluyó acontecimientos cardiovasculares como criterio primario de valoración.

Un estudio revisó los resultados secundarios y exploratorios relacionados con los acontecimientos adversos de tipo cardiovascular (CV) a nivel de paciente de los tres estudios de fase III de inclisiran [1]. Ninguno de los ensayos incluyó a los eventos cardiovasculares (CV) como resultado primario y ninguno tenía la potencia suficiente para hacer una evaluación fiable del efecto de inclisiran sobre los criterios de valoración CV.

Resumen

Los autores agruparon los datos de participantes individuales de tres ensayos de fase III (ORION-9, ORION-10 y ORION-11) que evaluaron los efectos hipolipemiantes de inclisiran [1]. En estos ensayos, se asignó aleatoriamente a pacientes con alto riesgo de acontecimientos CV que tomaban las dosis máximas toleradas de estatinas y seguían con un LDL-C elevado a recibir inclisiran (300 mg) o placebo mediante inyección subcutánea el día 1, el día 90, el día 270 y el día 450 [1-3].

La población incluía a personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), personas con un riesgo $\geq 20\%$ de sufrir un acontecimiento cardiovascular a 10 años y personas con hipercolesterolemia familiar heterocigota. En total, el 94% recibía una estatina u otros tratamientos hipolipemiantes, de los cuales el 92% tomaba una estatina, incluyendo el 74% que recibía una estatina de alta intensidad [1].

La población por intención de tratar estaba formada por 3.660 pacientes (edad media 64 años, 33% mujeres), de los cuales 1.833 fueron asignados a inclisiran y 1.827 a placebo. La mayoría de los pacientes presentaban ECVA y el 15% tenía un riesgo equivalente de ECVA. Los dos resultados primarios de los estudios fueron el cambio en el LDL-C desde el inicio hasta el día 510 y el cambio en el LDL-C entre el día 90 y el día 540. Ninguno de los estudios eran ensayos que evaluaran los

resultados cardiovasculares. Ninguno de los estudios era un ensayo de resultados cardiovasculares ni contaba con un comité formal de adjudicación de los criterios de valoración. Los autores analizaron los eventos CV notificados como eventos adversos.1

Los autores informaron que en el día 90, el porcentaje corregido con placebo y las reducciones absolutas de LDL-C con respecto al valor inicial fueron del 50,6% (IC del 95%: -52,3 a -49,0) y 1,37 mmol/L (IC del 95%: -1,42 a -1,33), respectivamente [1]. En el día 540, el porcentaje corregido con placebo en la reducción de LDL-C con respecto al valor inicial con inclisiran fue del 51,4% (IC del 95%: -53,4 a -49,4) con una reducción absoluta de 1,38 mmol/L (IC del 95%: -1,44 a -1,33).

Se analizaron los datos de 342 eventos adversos de tipo cardiovascular graves (MACE) en 3.655 pacientes (1.833 tratados con inclisiran y 1.822 con placebo) [1]. Menos pacientes tratados con inclisiran tuvieron un MACE en comparación con los que tomaron placebo (131 frente a 172), incluyendo infarto de miocardio mortal y no mortal (33 frente a 41) e ictus mortal y no mortal (13 frente a 15).

Hubo una mayor incidencia de reacciones leves en el lugar de la inyección con inclisiran que con placebo y un aumento moderado del riesgo de bronquitis.

(El estudio fue financiado por Novartis Pharma AG).

Contexto

Inclisiran, un pequeño ácido ribonucleico interferente, reduce el LDL-C impidiendo la producción de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) en el hígado [4]. Está autorizada para su uso junto con cambios en la dieta en adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta. Se utiliza en combinación con una estatina, o con una estatina y un tratamiento hipolipemiante adicional cuando no se puede alcanzar el LDL-C deseado, o junto con otros fármacos hipolipemiantes cuando no se toleran las estatinas.

El resultado primario de los principales ensayos de eficacia se basó en mediciones indirectas del efecto de inclisiran sobre el LDL-C y no se han publicado estudios que hayan incluido acontecimientos cardiovasculares como resultado primario [4]. En los protocolos de los ensayos clínicos de los tres estudios de eficacia, la incidencia de muerte cardiovascular, parada cardíaca reanimada, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal se enumeraron como criterios de valoración exploratorios.

Ninguno de los estudios tenía potencia suficiente para proporcionar una estimación fiable del efecto de inclisiran sobre los eventos cardiovasculares. Los autores del estudio comentan que "para determinar con precisión los efectos de un tratamiento hipolipemiante sobre los eventos cardiovasculares se necesitan estudios más amplios y de mayor duración que los actuales" [1]. Dos estudios controlados con placebo evaluarán el efecto de inclisiran sobre los MACE en personas con enfermedad

cardiovascular establecida [5 6]. Cada uno de ellos contará con 15 000 participantes y las fechas estimadas de finalización de los estudios son julio de 2026 y octubre de 2027.

Referencias

1. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J* 2023;44:129–38. doi:10.1093/eurheartj/ehac594
2. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382:1520–30. doi:10.1056/NEJMoa1913805
3. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507–19. doi:10.1056/NEJMoa1912387

4. Inclisiran: more hope less hype. *DTB* 2022;60:102–7. doi:10.1136/dtb.2022.000009
5. National Institutes of Health. A randomized trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with cardiovascular disease (ORION-4) [online]. 2022. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234> [Accessed 4 May 2023].
6. National Institutes of Health. Study of inclisiran to prevent cardiovascular (CV) events in participants with established cardiovascular disease (VICTORION-2P) [online]. 2020. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030428> [Accessed 4 May 2023].

Lenvatinib (Kisplyx) + pembrolizumab (Keytruda) como tratamiento de primera línea para el cáncer renal avanzado

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 91

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: inhibidor de tirosinas quinasas, receptores VEGF, oncológico, inhibidor de los puntos de control inmunitario (PD-1), sunitinib

Nada nuevo

En el análisis preliminar de un ensayo clínico que la comparó con el *sunitinib*, se observó una tasa inferior de mortalidad en pacientes con cáncer, en su mayoría con un pronóstico favorable o intermedio, pero no se la comparó con otras combinaciones de medicamentos oncológicos. Combinar al *lenvatinib* con el *pembrolizumab* expone a los pacientes a la suma de los efectos adversos graves de estos dos antineoplásicos.

KISPLYX - *lenvatinib* en cápsulas (a)

• 4 mg o 10 mg de *lenvatinib* por cápsula

Eisai

■ **Antineoplásico; inhibidor de varias tirosinas quinasas, incluyendo a las asociadas a los receptores VEGF**

KEYTRUDA - *pembrolizumab* concentrado para solución para infusión intravenosa

• 100 mg de *pembrolizumab* por vial (25 mg/ml)

MSD

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

■ **Nueva indicación:** *lenvatinib* en combinación con *pembrolizumab* para adultos con “carcinoma de células renales avanzado (...) como tratamiento de primera línea”.

[procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 20 mg de *lenvatinib* por vía oral una vez al día, en combinación con 200 mg de *pembrolizumab* en infusión intravenosa cada tres semanas, o 400 mg cada seis semanas, hasta que progrese la enfermedad o la toxicidad sea inaceptable. La dosis de *lenvatinib* se puede reducir a 8 mg, 10 mg o 14 mg por día si ocurren ciertos efectos adversos, o en presencia de otros trastornos.

Para los pacientes con carcinoma de células renales avanzado (adenocarcinoma renal), el *sunitinib* (un inhibidor de tirosinas quinasas, incluyendo a las asociadas a los receptores VEGF) es una opción de tratamiento. Algunas combinaciones de antineoplásicos (anticuerpos inmunoestimulantes e inhibidores de tirosinas quinasas), que se evaluaron en un único ensayo

clínico comparativo en pacientes con cáncer con un pronóstico de intermedio a malo, aportaron mayor beneficio clínico que el *sunitinib*: extendieron la supervivencia en aproximadamente 20 meses o redujeron la mortalidad a los dos años en aproximadamente 12 puntos porcentuales, dependiendo de la combinación. Sin embargo, también acarrear un aumento del riesgo de padecer efectos adversos graves [1].

En la UE, se ha autorizado la combinación de *lenvatinib* (que, al igual que el *sunitinib*, es un inhibidor de tirosinas quinasas, incluyendo a las de los receptores VEGF) con *pembrolizumab* (un anticuerpo inmunoestimulante) como tratamiento de primera línea para el carcinoma renal avanzado, independientemente del pronóstico [2].

Su evaluación se basa en un único ensayo clínico comparativo, aleatorizado y sin enmascaramiento que incluyó a 712 pacientes que recibieron la combinación de *lenvatinib* + *pembrolizumab* o *sunitinib* (b). Alrededor del 90% de los pacientes tenían cáncer con pronóstico favorable o intermedio. En un análisis preliminar planeado en el protocolo y ejecutado después de una mediana de seguimiento de 26 meses, la mortalidad fue de aproximadamente un 23% en el grupo que recibió la combinación frente a un 28% en el grupo *sunitinib* (p=0,0049) [2]. El período de seguimiento fue demasiado corto para calcular la mediana de la supervivencia. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión o la muerte (el criterio de valoración principal) fue mayor en el grupo que recibió la combinación: aproximadamente 24 meses, frente a 9 meses en el grupo *sunitinib* (p<0,0001) [2,3].

En este ensayo clínico, más pacientes en el grupo *lenvatinib* + *pembrolizumab* que en el grupo *sunitinib* padecieron al menos un evento adverso grave (51% frente al 33%, respectivamente) o tuvieron que abandonar el tratamiento debido a un evento adverso (37% frente al 14%). Cuatro pacientes en el grupo que recibió la combinación murieron por un efecto adverso atribuido al tratamiento, frente a ninguno en el grupo *sunitinib*. Tal como se podía esperar, la combinación de *lenvatinib* + *pembrolizumab* acarreó un riesgo mayor de diarrea, hipertensión, hipotiroidismo, mialgia y artralgia, erupciones, proteinuria, disfonía, insuficiencia suprarrenal y neumonitis [2,3].

Además, desde que se empezó a comercializar, se han informado casos de osteonecrosis de mandíbula con *lenvatinib* [3,4].

Para los pacientes que tienen dificultad para tragar, el resumen de las características del producto (RCP) del Kispalyx menciona que es posible colocar las cápsulas en una cucharada de agua o jugo de manzana durante al menos 10 minutos, revolver para disolver la cubierta y luego ingerir la suspensión [4].

Notas

a- En la UE, el *lenvatinib* en cápsulas de 4 mg o 10 mg está autorizado bajo otra marca (*Lenvima*) para tratar algunos cánceres de tiroides, hígado y endometrio (ref. 4).

b- En este ensayo clínico, otro grupo de pacientes recibió la combinación de *lenvatinib* + *everólimus* (un inhibidor mTOR). Dado que esta combinación no está autorizada en la UE como tratamiento de primera línea, no informamos los resultados en este artículo (ref.2).

En respuesta a nuestra solicitud de información, Eisai nos proveyó información administrativa y elementos relacionados con el empaquetado.

En respuesta a nuestra solicitud de información, MSD no nos proveyó documentación sobre su producto.

Revisión de la literatura hasta el 24 de octubre de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Cabozantinib (Cabometyx®) and nivolumab (Opdivo®) as first-line treatment for advanced kidney cancer” *Prescrire Int* 2023; **32** (245): 41-42.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Kispalyx. EMEA/H/C/004224/II/0045” 14 October 2021: 144 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Kispalyx” 2 February 2022: 40 pages.
4. EMA “SmPC-Kispalyx” 7 April 2022.

Revisión del mavacamten, un nuevo fármaco para la miocardiopatía hipertrófica

(Review of Mavacamten, a New Drug for Hypertrophic Cardiomyopathy)

Worst Pills, Best Pills. Abril de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: Camzyos, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, engrosamiento del corazón, betabloqueante, metoprolol, Kaspargo Sprinkle, Lopressor, Toprol-XL, bloqueador de los canales de calcio no dihidropiridínico, verapamilo, Calan SR, Verelan, disopiramida, Norpace

En abril de 2022, la FDA aprobó el mavacamten (Camzyos) para el tratamiento de pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática que presenten limitaciones leves o marcadas en su actividad física (clasificadas por la New York Heart Association [NYHA] como de clase II [leve] o III [moderada], respectivamente) [1].

Aunque la miocardiopatía hipertrófica obstructiva no tiene cura, los pacientes no suelen necesitar ningún tratamiento mientras no experimenten síntomas como dificultad para respirar, fatiga, dolor torácico, palpitaciones o desmayos (síncope) [2, 3]. La gravedad de los síntomas puede variar, pero a menudo merman la calidad de vida de los pacientes y, en raras ocasiones, pueden incluso causar la muerte súbita [4]. No obstante, existen varios tratamientos y medicamentos aprobados por la FDA para ayudar a los pacientes a sobrellevar sus síntomas.

El mavacamten es uno de estos medicamentos. Los pacientes que toman este medicamento recién aprobado deben ser monitorizados cuidadosamente, antes de su primera dosis y regularmente durante toda la duración de su tratamiento, ya que este medicamento por sí solo puede causar insuficiencia cardíaca, especialmente cuando se toma concomitantemente (al mismo tiempo) con varios otros medicamentos, como se discute más detalladamente a continuación [5]. Debido a los posibles daños asociados con el nuevo medicamento y dado que muchos pacientes logran tener una buena calidad de vida con otros tratamientos disponibles que tienen perfiles que son más seguros, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha clasificado al mavacamten como "No usar durante siete años".

¿Qué es la miocardiopatía hipertrófica obstructiva?

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad genética que provoca el engrosamiento de los músculos del corazón [6, 7]. Esta enfermedad se denomina miocardiopatía hipertrófica no obstructiva cuando el engrosamiento de los músculos del corazón no bloquea ni obstruye el flujo sanguíneo procedente de la cavidad inferior izquierda del corazón hacia el organismo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes padecen miocardiopatía hipertrófica obstructiva, lo que significa que el engrosamiento de los músculos cardíacos bloquea u obstruye parcialmente el flujo sanguíneo que procede de la cavidad inferior izquierda del corazón.

La miocardiopatía hipertrófica no siempre genera síntomas. Sin embargo, si el músculo cardíaco se vuelve demasiado grueso y rígido, o provoca una obstrucción significativa del flujo sanguíneo, al corazón le resulta más difícil bombear sangre al organismo, y los pacientes pueden empezar a experimentar síntomas [8].

Para ayudar a aliviar estos síntomas, los médicos pueden recetar uno o más de los siguientes medicamentos: un betabloqueante, como el metoprolol (Kaspargo Sprinkle, Lopressor, Toprol-XL); un bloqueador de los canales de calcio no dihidropiridínico, como el verapamilo (Calan SR, Verelan); y disopiramida (Norpace) [9, 10]. Para los pacientes que no responden bien a estos fármacos, también existen opciones quirúrgicas y no quirúrgicas para extirpar partes del músculo cardíaco engrosado. Estos fármacos y terapias pueden ayudar a la mayoría de los pacientes a tener una buena calidad de vida y llevar una vida normal.

Evidencias de la eficacia del mavacamten

La FDA aprobó el mavacamten basándose principalmente en un único ensayo clínico controlado con placebo, en el que 251 adultos con miocardiopatía hipertrófica obstructiva, con síntomas de clase II o III —según la clasificación de la NYHA—, fueron asignados aleatoriamente a recibir mavacamten o placebo,

además del betabloqueante o el bloqueador de los canales del calcio que ya estaban tomando [11, 12].

Después de 30 semanas de tratamiento, los pacientes que tomaban el nuevo fármaco tenían más del doble de probabilidades (37%) de mejorar, o bien en su capacidad de ejercicio y sus síntomas (medidos por una reducción de la clase NYHA), o bien en su consumo máximo de oxígeno (una medida de la función cardíaca y pulmonar combinada), que aquellos que tomaban el placebo (17%) [13].

Cabe destacar que el ensayo clínico no incluyó un grupo control que recibiera un tratamiento con medicamentos combinados estándar para la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, como por ejemplo, un betabloqueante o un bloqueador de los canales de calcio más disopiramida, o un betabloqueante más un bloqueador de los canales de calcio.

Efectos adversos importantes

El etiquetado/ficha técnica del producto mavacamten incluye una advertencia de caja negra por exigencia de la FDA —la advertencia más destacada de la agencia—, porque este medicamento puede afectar la capacidad de la cavidad inferior izquierda del corazón para bombear suficiente sangre al organismo (disfunción sistólica). Esto puede causar una insuficiencia cardíaca grave o potencialmente mortal [14]. Los pacientes que desarrollan otras enfermedades graves, como una infección grave o arritmias (incluida la fibrilación auricular), corren especial riesgo de sufrir disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca con el mavacamten.

Por este motivo, los pacientes quizá tengan que dejar de tomar el fármaco temporalmente, tomar una dosis reducida o suspenderlo de forma permanente, por ejemplo, cuando la proporción de sangre que el corazón puede bombear desde la cavidad inferior izquierda cuando está llena desciende por debajo del 50% [15]. Los pacientes también deben evitar ciertos medicamentos de venta libre y de venta con receta que interfieran en el metabolismo (descomposición) del nuevo fármaco en el organismo, como el omeprazol (Konvomep, Prilosec, Talicia, Zegerid), el esomeprazol (Nexium, Vimovo) y la cimetidina (Tagamet HB).

Estos riesgos pueden reducirse con un seguimiento cuidadoso de cómo responde el corazón del paciente al medicamento, por ejemplo, mediante una prueba de imagen cardíaca denominada ecocardiograma, antes de la primera dosis y a intervalos regulares durante el tratamiento [16]. Sin embargo, incluso con este seguimiento, la tasa de acontecimientos adversos graves relacionados con la insuficiencia cardíaca o la disfunción sistólica fue un 70% mayor en los sujetos del grupo de mavacamten que en los del grupo placebo [17]. Además, los sujetos que recibieron mavacamten tuvieron más probabilidades que los que recibieron placebo de sentirse mareados (27% y 18%, respectivamente) y de desmayarse (6% y 2%, respectivamente).

Por ello, la FDA solo aprobó el mavacamten con la aplicación de una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos. Esto significa que los pacientes a los que se prescribe este fármaco deben ser monitorizados de cerca a lo largo de su tratamiento para poder reducir la dosis o suspender el medicamento en caso

de ser necesario.

Evaluación de riesgo-beneficio

La FDA estimó que por cada 140 pacientes que toman mavacamten, 28 experimentarán mejorías (basándose en 30 semanas de tratamiento) y uno sufrirá un efecto adverso grave (basándose en un año de tratamiento aproximadamente) [18]. Además, la FDA argumentó que "se prevé que los pacientes suspendan el mavacamten si no experimentan mejorías significativas en sus síntomas, dada la compleja monitorización que se requiere" [19].

Sin embargo, dado que el mavacamten es el primero en su clase, es preocupante que el único ensayo clínico en el que principalmente se basó su aprobación tuviera varias limitaciones notables, incluyendo el número relativamente pequeño de sujetos inscritos y la corta duración del ensayo. Estos factores limitan en gran medida nuestra comprensión de los riesgos y beneficios del fármaco. Y lo que es más importante, se excluyeron de este ensayo a los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con disopiramida o que tomaban a la vez un betabloqueante y un bloqueador de los canales de calcio [20]. Así pues, el ensayo no comparó los beneficios y riesgos del mavacamten con los del tratamiento estándar con medicamentos combinados para la miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Tampoco se dispone aún de información sobre si este medicamento es perjudicial para el feto durante el embarazo o si puede aumentar el riesgo de cáncer [21].

Qué hacer

Si le diagnostican una miocardiopatía hipertrófica obstructiva y padece los síntomas, consulte a su médico si los betabloqueantes, los bloqueadores de los canales de calcio, la disopiramida, o alguna combinación de estos medicamentos, pueden ayudarle a aliviar los síntomas.

Si ya está tomando mavacamten, hable con su médico sobre la transición a otros tratamientos disponibles cuyos perfiles de seguridad sean más conocidos. No suspenda este medicamento sin consultar antes a su médico. Hasta que cambie a un tratamiento alternativo, asegúrese de recibir un seguimiento constante durante su tratamiento con este medicamento. Informe a su médico de todos los medicamentos y suplementos que esté tomando y siempre comuníquese con él antes de empezar a tomar cualquier medicamento nuevo, ya que el mavacamten puede causar daños graves si se toma junto con otros medicamentos de venta libre o de venta con receta, o incluso con zumo de pomelo.

Referencias

1. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for application number 214998Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214998Orig1s000Appov.pdf. Accessed February 8, 2023.
2. Patient education: Hypertrophic cardiomyopathy in adults (The basics). *UpToDate*. Updated July 12, 2021.
3. Patient education: Hypertrophic cardiomyopathy (Beyond the basics) *UpToDate*. Updated June 30, 2022.
4. Food and Drug Administration. FDA approves new drug to improve heart function in adults with rare heart condition. April 29, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-drug-improve-heart-function-adults-rare-heart-condition>. Accessed February 8, 2023.

5. Bristol-Myers Squibb. Label: mavacamten (CAMZYOS). April 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214998s000lbl.pdf. Accessed February 8, 2023.
6. Patient education: Hypertrophic cardiomyopathy in adults (The basics). *UpToDate*. Updated July 12, 2021.
7. Patient education: Hypertrophic cardiomyopathy (Beyond the basics) *UpToDate*. Updated June 30, 2022.
8. Mayo Clinic. Hypertrophic cardiomyopathy. May 24, 2022. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hypertrophic-cardiomyopathy/symptoms-causes/syc-20350198>. Accessed February 8, 2023.
9. Patient education: Hypertrophic cardiomyopathy (Beyond the basics) *UpToDate*. Updated June 30, 2022.
10. Packard E, de Feria A, Peshin S, et al. Contemporary therapies and future directions in the management of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Ther*. 2022;11(4):491-507.
11. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical and statistical review(s) for application number 214998Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214998Orig1s000Med_StatR.pdf. Accessed February 8, 2023.
12. Olivotto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-769.>
13. *Ibid*.
14. Bristol Myers Squibb. Label: mavacamten (CAMZYOS). April 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214998s000lbl.pdf. Accessed February 8, 2023.
15. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Risk assessment and risk mitigation review(s) for application number 214998Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214998Orig1s000RiskR.pdf. Accessed February 8, 2023.
16. *Ibid*.
17. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical and statistical review(s) for application number 214998Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214998Orig1s000Med_StatR.pdf. Accessed February 8, 2023.
18. *Ibid*.
19. *Ibid*.
20. Olivotto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-769.
21. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical and statistical review(s) for application number 214998Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214998Orig1s000Med_StatR.pdf. Accessed February 8, 2023.

Mepolizumab (Nucala) para algunos pacientes con síndrome hipereosinofílico

Rev Prescrire 2023; 32 (248): 127

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: inhibidor de la interleucina 5, anafilaxia, reacción anafiláctica

Nada nuevo

En un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 108 pacientes a los que se dio seguimiento durante aproximadamente ocho meses, el *mepolizumab* pareció reducir la proporción de pacientes que experimentaron nuevos brotes: la diferencia fue del 26% frente al 52%. Pero los resultados son poco sólidos debido a que hubo varias desviaciones del protocolo. Además, se desconoce si añadir *mepolizumab* redujo la necesidad de usar corticosteroides. Los riesgos del *mepolizumab* incluyen a los que son frecuentes con todos los inmunosupresores.

NUCALA - *mepolizumab* en polvo para solución para inyección subcutánea, o en solución para inyección subcutánea
 • **100 mg** de *mepolizumab* por vial de polvo, por jeringa precargada o por pluma precargada
 GlaxoSmithKline

■ **Inmunosupresor; inhibidor de la interleucina 5**

■ **Nueva indicación:** “como tratamiento complementario para pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico que no está controlado adecuadamente y sin una causa secundaria no hematológica identificable”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 300 mg mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas.

Mepolizumab (Nucala) para la granulomatosis eosinofílica con poliangéitís

Rev Prescrire 2023; 32 (248): 126-127

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: inhibidor de la interleucina 5, poliangéitís, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis eosinofílica

Nada nuevo

No se comparó con otro inmunosupresor, y es probable que los resultados del ensayo clínico controlado con placebo estén sesgados debido a las diferencias en los valores iniciales de los grupos. Demostró ser eficaz para una minoría de los pacientes, pero sus riesgos incluyen infecciones y cáncer.

NUCALA - *mepolizumab* en solución para inyección subcutánea, o en polvo para solución para inyección subcutánea

• **100 mg** de *mepolizumab* por vial de polvo, por jeringa precargada, o por pluma precargada
 GlaxoSmithKline

■ **Inmunosupresor; inhibidor de la interleucina 5**

■ **Nueva indicación:** “tratamiento complementario para pacientes de 6 años y mayores con granulomatosis eosinofílica con poliangéitís recurrente-remitente o refractaria”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Nueva dosis:** inyecciones subcutáneas cada cuatro semanas:
 – niños de 6 a 11 años: 100 mg para los que pesan menos de 40 kg; 200 mg para los que pesan más de 40 kg;
 – a partir de los 12 años: 300 mg.

La granulomatosis eosinofílica con poliangéitís (también conocida como síndrome de Churg-Strauss) es un tipo de vasculitis raro y grave que tiene una incidencia de 1 a 4 casos anuales por cada millón de personas. Se presenta principalmente en adultos, y su incidencia alcanza su punto máximo entre los 40 y los 60 años. Las lesiones afectan sobre todo los pulmones (asma, derrames pleurales y nódulos), las vías respiratorias altas (sinusitis, rinitis, otitis, poliposis nasal), la piel (nódulos subcutáneos) y el sistema nervioso periférico (neuropatías). En ocasiones, también afecta otros órganos, en especial el corazón, el tubo digestivo, los riñones y el sistema nervioso central. La evolución clínica y el pronóstico de la enfermedad dependen en particular de la presencia de afectación cardíaca y de los efectos adversos de los tratamientos que se usen. La tasa promedio de la supervivencia a los 10 años es de aproximadamente un 85% [1,2].

El tratamiento de primera línea se basa en un corticoesteroide por vía oral, en una dosis inicial alta, durante las primeras semanas, que se reduce gradualmente durante un período de varios meses hasta alcanzar la dosis eficaz más baja. En presencia de factores adversos para el pronóstico (por ejemplo, afectación grave cardíaca, gastrointestinal o del sistema nervioso central), se añade *ciclofosfamida* (un citotóxico con propiedades inmunosupresoras) desde el comienzo. La tasa de remisión después del primer tratamiento es de aproximadamente un 90%, pero el 60% de los pacientes experimentan recaídas cuando se reduce la dosis del corticoesteroide. Si ocurre una recaída o el corticoesteroide por sí solo no tiene suficiente eficacia, se añade otro inmunosupresor, principalmente *azatioprina* o *metotrexato*, o *ciclofosfamida* si hay afectación grave de algún órgano [1].

El *mepolizumab* es un anticuerpo monoclonal inmunosupresor que se dirige contra la interleucina 5, una citosina que tiene una participación importante en la maduración y activación de los eosinófilos [3,4]. Dado que los eosinófilos, a su vez, participan en la granulomatosis eosinofílica con poliangéitís, se cree que el *mepolizumab* puede reducir la actividad de la enfermedad disminuyendo la actividad de los eosinófilos [1,4]. El *mepolizumab* ya estaba autorizado en la UE para tratar el asma. Ahora también ha sido autorizado como tratamiento complementario de otros inmunosupresores para tratar la granulomatosis eosinofílica con poliangéitís recurrente-remitente en pacientes de seis años o mayores. Para tratar este problema, la dosis recomendada es de 2,5 a 5 veces mayor (dependiendo de la edad del paciente) a la recomendada para el asma [3,4].

Un ensayo clínico controlado con placebo con diferencias en los valores iniciales de los grupos que favorecerían al mepolizumab. El *mepolizumab* no ha sido comparado con otro inmunosupresor para el tratamiento de la granulomatosis eosinofílica con poliangéitís. Un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego que incluyó a 136 pacientes adultos comparó al *mepolizumab* con un placebo como complemento de un tratamiento inmunosupresor. Algunos pacientes padecían la enfermedad refractaria, mientras que otros habían tenido una recaída, en algunos casos mucho tiempo antes de ser inscritos [4]. A pesar de la aleatorización, en el momento de inscribirse los grupos exhibían diferencias en algunos aspectos. Por ejemplo, el 54% de los pacientes en el grupo de *mepolizumab* padecía una vasculitis “activa”, frente al 71% en el grupo placebo, y el 60% frente al 46% recibía inmunosupresores que no eran

corticoesteroides. En resumen, los pacientes en el grupo placebo padecían, en promedio, una forma más grave de la enfermedad, y su tratamiento había sido menos intensivo [4].

Durante el ensayo clínico, se definió la remisión como “vasculitis no activa” (según una puntuación clínica de uso generalizado para esta enfermedad) mientras se tomaba un corticoesteroide por vía oral en una dosis que no sobrepasara el equivalente a 4 mg de *prednisona* por día. Durante las 52 semanas de tratamiento, el 53% de los pacientes que recibieron *mepolizumab* experimentaron al menos un período de remisión de cierta duración, frente al 19% en el grupo placebo (segundo criterio de valoración principal; $p < 0,001$). El 32% de los pacientes en el grupo *mepolizumab* experimentaron una remisión en las semanas 36 y 48, frente al 3% en el grupo placebo (otro segundo criterio de valoración principal; $p < 0,001$). Además, el 19% de los pacientes en el grupo *mepolizumab* que experimentaron una remisión durante las primeras 24 semanas permanecieron en remisión durante el resto del período de tratamiento, frente al 1% en el grupo placebo. Al comienzo del ensayo clínico, la mitad de los pacientes estaban tomando una dosis de corticoesteroide por vía oral que era mayor al equivalente a 12 mg/día de *prednisona*. En el grupo *mepolizumab*, más pacientes pudieron disminuir la dosis de corticoesteroide: por ejemplo, al final del período de tratamiento, el 59% de los pacientes en el grupo *mepolizumab* estaban recibiendo menos de 7,5 mg de *prednisona* (o su equivalente) por día, frente al 34% en el grupo placebo [4].

No se han ejecutado ensayos clínicos con *mepolizumab* para tratar este problema en niños y adolescentes. Las dosis recomendadas para esos pacientes se determinaron mediante un modelo farmacocinético [4].

Infecciones, cáncer y una presentación que no se adapta a las dosis recomendadas para algunos pacientes. Los efectos adversos conocidos del *mepolizumab* son los que suelen provocar los inmunosupresores, incluyendo en particular el riesgo de infecciones y cáncer, y los que provocan los anticuerpos monoclonales, incluyendo las reacciones relacionadas con la inyección y las reacciones anafilácticas. También conlleva algunos riesgos poco documentados, en especial de padecer trastornos tromboembólicos y cardiovasculares [3,5]. Durante la evaluación del *mepolizumab* para esta nueva indicación, no se observaron efectos adversos que no hayan sido descritos anteriormente [4].

La dosis para los pacientes que pesan 40 kg o más es de 200 mg o 300 mg de *mepolizumab* (dependiendo de la edad), por lo que es necesario aplicar dos o tres inyecciones seguidas en lugares diferentes, separados por al menos 5 cm [6]. Para estos pacientes, un avance deseable sería que se comercializara una dosis ajustada a esta necesidad.

En respuesta a nuestra solicitud de información, GlaxoSmithKline nos envió documentos administrativos y artículos publicados.

Revisión de la literatura hasta el 6 de enero de 2023

1. Haute autorité de santé “Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA). Protocole national de diagnostic et de soins” June 2019: 106 pages.

2. King TE et al. "Clinical features and diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)" UpToDate. uptodate.com accessed 8 December 2022: 36 pages.
3. Prescrire Editorial Staff "Mepolizumab in asthma. Another poorly effective immunosuppressant" *Prescrire Int* 2017; **26** (179): 38-39.
4. EMA - CHMP "Public assessment report for Nucala. EMEA/H/C/003860/II/0036/G" 16 September 2021: 142 pages.
5. Prescrire Rédaction "Anti-interleukine-5: mépolizumab, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
6. EMA "SmPC-Nucala" 11 October 2022.

Naldemedina (Rizmoic) para el estreñimiento inducido por opioides

Rev Prescrire 2023; 32 (246): 71

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: antagonista de receptores opioides, naloxegol, metilnaltrexona, naldemedina, isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, glucoproteína P

Nada nuevo

No se ejecutaron ensayos clínicos comparando con otros antagonistas de receptores opioides. El tratamiento de elección sigue siendo un manejo meticuloso de la dieta y un laxante con eficacia probada.

RIZMOIC - *naldemedina* en comprimidos

• **200 microgramos** de *naldemedina* por comprimido Shionogi

■ **Antagonista de receptores opioides**

■ **Indicación:** "estreñimiento inducido por opioides en adultos que hayan recibido previamente tratamiento con un laxante". [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** un comprimido por día.

Cuando un paciente padece estreñimiento inducido por opioides que sigue siendo incómodo a pesar del uso de laxantes, se pueden considerar varios antagonistas de receptores opioides. Añadir *metilnaltrexona* por vía subcutánea a un laxante reduce la necesidad de administrar un enema a los pacientes que padecen enfermedades terminales, pero no ofrece ninguna ventaja terapéutica a otros pacientes [1]. El *naloxegol* por vía oral tiene un efecto beneficioso sobre el tránsito intestinal, pero provoca trastornos gastrointestinales que pueden ser igual de problemáticos que el estreñimiento [1]. La *naldemedina* es otro antagonista de receptores opioides [2]. Ningún ensayo clínico ha comparado a este medicamento con la *metilnaltrexona*, el *naloxegol* o un laxante para tratar el estreñimiento inducido por opioides [3]. Los ensayos clínicos que se usaron para justificar su permiso de comercialización no se diseñaron para evaluar a la *naldemedina* cuando los laxantes no son satisfactorios [2].

Se ejecutaron dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo que incluyeron a un total de 1095 adultos que recibieron, en promedio, el equivalente a aproximadamente 130 mg de *morfina* por día [2]. Todos tuvieron al menos una deposición espontánea por semana (en promedio, una o dos por semana) [2,3]. El criterio de valoración principal fue el número de pacientes que tenían al menos tres deposiciones espontáneas por semana y al menos una deposición espontánea más por semana de las que tenían al inscribirse en el estudio, durante al menos 9 de las 12 semanas que duró el ensayo clínico, incluyendo 3 de las últimas 4 semanas del ensayo clínico. En general, se observó este resultado en el 50% de los pacientes en los grupos tratados con *naldemedina*, frente al 34% en los grupos placebo ($p < 0,001$). La calidad de vida se evaluó usando diferentes escalas, pero no se demostró ninguna mejora [2,3].

Se obtuvieron resultados similares en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo que duró 52 semanas e incluyó a 1241 pacientes. Su objetivo principal fue evaluar sus efectos adversos [2,3].

Como era previsible, en estos tres ensayos clínicos los eventos adversos que se informaron con mayor frecuencia en los grupos tratados con *naldemedina* que en los que recibieron placebo fueron similares a los observados con la *metilnaltrexona* y el *naloxegol*, a saber: trastornos gastrointestinales (en el 22% de los pacientes frente al 14%), incluyendo dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos; y síntomas de abstinencia de los opioides (1,2% frente a 0,3%) [2-4]. Otros efectos adversos adicionales que se informaron más frecuentemente en el grupo *naldemedina* en el ensayo clínico que incluyó a 1241 pacientes fueron: candidiasis oral, quiebre de piezas dentales, hiperfagia, estado depresivo, congestión nasal, erupciones, fatiga y niveles elevados de glucosa en sangre [3].

Al igual que con otros antagonistas de receptores de opioides, los servicios de farmacovigilancia han recibido informes de perforación gastrointestinal —incluyendo casos mortales— en pacientes con un riesgo mayor de padecer este trastorno [4,5]. Se puede prever una reducción del efecto analgésico de los opioides, sobre todo en los pacientes con metástasis cerebral [2]. No se ha descartado un riesgo de trastornos cardiovasculares provocados por el antagonismo de los receptores cardíacos de opioides. Los pacientes con un riesgo alto de padecer episodios cardiovasculares no fueron incluidos en los ensayos clínicos [2].

Dado que la *naldemedina* es un sustrato de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y de la glucoproteína P, se pueden esperar muchas interacciones farmacológicas [5].

En estudios con animales, no se detectaron efectos nocivos durante el embarazo, pero no se dispone de datos sobre el uso de la *naldemedina* en mujeres embarazadas [5]. En ratas, la *naldemedina* atraviesa la placenta. Los fetos expuestos pueden experimentar síntomas de abstinencia debido a que la barrera hematoencefálica es inmadura [2].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Shionogi no nos envió documentación sobre su producto.

Revisión de la literatura hasta el 7 de octubre de 2022

1. Prescrire Editorial Staff "Naloxegol (Moventig®) and opioid-induced constipation. Its abdominal adverse effects are probably as troublesome as constipation" *Prescrire Int* 2017; **26** (186): 229-231.
2. EMA - CHMP "Public assessment report for Rizmoic. EMEA/H/C/004256/0000" 13 December 2018: 209 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Rizmoic" 2 February 2022: 45 pages.

4. Prescrire Rédaction “Méthylaltréxone et naloxéol” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.

5. EMA “SmPC-Rizmoic” 22 December 2021.

Los parches de nitroglicerina no mejoran los síntomas de la menopausia

Resumen de Lori Youmshajekian

Medscape en español, 22 de junio de 2023

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5911046>

En un estudio publicado en *JAMA Internal Medicine* [1] los investigadores encontraron que:

- El uso de parches de nitroglicerina no resultó en mejoras duraderas en la frecuencia y gravedad de los bochornos, pero hubo un beneficio a corto plazo.

¿Por qué es importante este estudio?

Los síntomas vasomotores de la menopausia afectan hasta a 75% de las mujeres con menopausia en EE UU.

La aparición repentina de síntomas vasomotores de la menopausia, sudoración y escalofríos, se puede controlar con terapia hormonal, pero el uso prolongado del tratamiento presenta riesgos para la salud [2].

Metodología

- El estudio FRAN fue un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento, en el que participaron 134 mujeres de California, EE UU, de 40 a 62 años.
- Entre julio de 2018 y diciembre de 2021 las participantes se autoadministraron un parche de nitroglicerina a una dosis de 0,2 a 0,6 mg/hora o un parche de placebo todas las noches.
- Las participantes estaban en las últimas etapas de la menopausia o ya habían pasado por esta. Informaron tener siete o más síntomas vasomotores de la menopausia por día; al menos cuatro fueron de moderados a graves durante un periodo de una semana.
- El criterio de valoración primario fue un cambio en la frecuencia de los síntomas vasomotores de la menopausia a las 5 y 12 semanas.

Resultados principales

- Durante 5 semanas la frecuencia de síntomas vasomotores de la menopausia de moderados a intensos disminuyó en 3,3 episodios por día en el grupo de nitroglicerina, en comparación con 2,2 episodios por día en el grupo de placebo (intervalo de confianza de 95% [IC 95%]: -2,2 a 0; $p = 0,05$).
- La reducción en la frecuencia general de los síntomas vasomotores de la menopausia, ya sean leves, moderados o intensos, durante el periodo de 5 semanas no fue estadísticamente significativa.

- Durante el periodo de 12 semanas no se produjeron reducciones estadísticamente significativas en los síntomas vasomotores de la menopausia.
- Más de dos tercios de las participantes asignadas a los parches de nitroglicerina informaron tener dolores de cabeza, mientras que tres informaron dolor en el pecho y una tuvo un episodio sincopal.

Limitaciones

Casi 20% de las mujeres que usaron los parches de nitroglicerina interrumpió el tratamiento antes del final del ensayo porque no toleraba el fármaco, experimentó un evento adverso o sus síntomas no mejoraron, según los investigadores. Además, el periodo de una semana utilizado para detectar la gravedad y la frecuencia de los síntomas vasomotores de la menopausia puede haber sido demasiado corto para confirmar que los síntomas se prolongaron, lo que podría explicar los resultados mejores de lo esperado en el grupo de placebo.

Conclusiones

Los hallazgos no respaldan el uso diario de parches de nitroglicerina para tratar los síntomas vasomotores, concluyen los investigadores.

"Nuestro estudio no nos permite recomendar parches cutáneos de nitroglicerina como una estrategia para que las consumidoras supriman los bochornos a largo plazo", señaló la Dra. Alison Huang, autora principal del estudio, en un comunicado de prensa. "El campo de la menopausia todavía carece de abordajes de tratamiento efectivos que no involucren hormonas".

Dos de los autores informaron recibir subvenciones del National Institute on Aging. Un autor formó parte del consejo asesor médico de SomaLogic. Otro autor es consultor no remunerado de Astellas Pharma. Otro autor informó recibir subvenciones de los National Institutes of Health.

Referencias

1. Huang AJ, Cummings SR, Ganz P, Schembri, y cols. Efficacy Nitroglycerin of Continuous Transdermal for Treating Hot Flashes by Inducing Nitrate Cross-tolerance in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *JAMA Intern Med.* 5 Jun 2023;e231977. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.1977. PMID: 37273224.
2. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, y cols. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2 Oct 2013;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040. PMID: 24084921.

Odevixibat (Bylvay) para la colestasis intrahepática familiar progresiva

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 89-90

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)***Tags: inhibidor del transportador ileal de ácidos biliares, colestasis, ácido ursodeoxicólico, efectos adversos de odevixibat**

Menos prurito, pero solo se dio seguimiento por poco tiempo

Puede ser de ayuda

Se ejecutó un ensayo clínico controlado con placebo que duró seis meses e incluyó a aproximadamente 60 pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva, un trastorno genético grave que puede ser mortal. El *odevixibat* redujo el prurito, un síntoma frecuente y a menudo intenso que afecta la calidad de vida del paciente. Se desconoce el efecto de este medicamento sobre las complicaciones de la enfermedad, y no se ha descartado la posibilidad de que empeore los trastornos hepáticos de los pacientes. Los efectos adversos del *odevixibat* son principalmente gastrointestinales, incluyendo diarrea. Aún se deben determinar sus efectos adversos a largo plazo. A comienzos de 2023, a pesar de las incertidumbres, el *odevixibat* es una posible opción, como complemento de otros tratamientos, para pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva y prurito muy problemático.

BYLVAY - *odevixibat* en cápsulas duras

• **200 microgramos, 400 microgramos, 600 microgramos o 1200 microgramos** de *odevixibat* por cápsula (en frascos al por mayor)

Albireo Pharma

■ **Inhibidor del transportador ileal de ácidos biliares**

■ **Indicación:** “*colestasis intrahepática familiar progresiva en pacientes de seis meses y mayores*”. [procedimiento centralizado UE bajo circunstancias excepcionales – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 40 microgramos/kilogramo una vez al día, por la mañana. Si no hay una respuesta adecuada después de tres meses, se puede aumentar la dosis diaria a 120 microgramos/kilogramo, sin sobrepasar los 7200 microgramos por día.

Comparar antes de decidir

La colestasis intrahepática familiar progresiva es un trastorno genético autosómico recesivo que afecta la secreción y el transporte de los ácidos biliares y provoca que se acumulen (junto con la bilirrubina) en el hígado y en la sangre. Su incidencia mundial estimada es de 1 a 2 casos por cada 100.000 nacimientos. Es una enfermedad grave que puede acarrear complicaciones hepáticas mortales, como: hipertensión portal, cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma. La mayoría de los pacientes mueren durante la niñez o la adolescencia [1-4].

Ictericia, prurito, malabsorción. Las señales clínicas (en particular, la ictericia y la hepatomegalia) por lo general aparecen durante la niñez. La acumulación de componentes de la bilis también causa prurito, que suele ser muy intenso y provoca lesiones cutáneas —debido al rascado—, irritabilidad, alteraciones del sueño y problemas de atención; todo esto puede afectar la vida diaria en gran manera [1-3]. La absorción gastrointestinal de grasas se reduce, lo que ocasiona carencias de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y de otros nutrientes [2,3].

Las consecuencias principales son fatiga, pérdida de peso, retraso del crecimiento, neuropatía y hemorragias recurrentes [2,3].

Se han descrito seis tipos clínicos de colestasis intrahepática familiar progresiva causados por diferentes mutaciones [3]. Los tipos 1 y 2 (que representan aproximadamente dos tercios de los casos) se presentan durante los primeros meses de vida [1]. En el tipo 1, a veces se observa diarrea acuosa, pancreatitis o sordera [1,2]. El tipo 2 progresa con mucha rapidez y conlleva un riesgo mayor de padecer hepatocarcinoma, que se puede presentar antes del primer año de vida [1,3]. El tipo 3 (un tercio de los casos) se presenta hacia el final de la niñez o en la adolescencia, y provoca un prurito más moderado [1]. Progresa más lentamente que los tipos 1 y el 2, y, por lo general, la cirrosis aparece durante la segunda década de vida [3,4]. Los tipos 4, 5 y 6 son muy raros [3].

Suplementos de vitaminas liposolubles y tratamiento sintomático.

A comienzos de 2023, el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva se basa en hacer cambios en la dieta y tomar suplementos de vitaminas liposolubles para corregir esa carencia. Se usan diferentes medicamentos —por lo general, fuera de indicación— para aliviar los síntomas, como el antibiótico *rifampicina* o la resina de intercambio iónico *colestiramina*: en ocasiones, son eficaces para reducir el prurito a corto plazo [2-4].

Se suele proponer el uso del *ácido ursodeoxicólico*, un ácido biliar endógeno que promueve la eliminación de los ácidos biliares aumentando la secreción de bilis [2]. Es eficaz para tratar los síntomas, sobre todo en algunos pacientes con las formas más leves de la enfermedad [1]. Aún no se han ejecutado ensayos clínicos comparativos que evalúen su capacidad para prevenir las complicaciones [3].

La cirugía de derivación biliar suele ser beneficiosa para los pacientes que padecen prurito refractario [3]. Generalmente, el trasplante de hígado solo se considera como un último recurso [1-4].

¿Qué hay de nuevo?

El *odevixibat* inhibe a un transportador de ácidos biliares del intestino delgado. Se cree que reduce la reabsorción gastrointestinal de ácidos biliares y, por tanto, su acumulación en el hígado y su concentración en la sangre [3]. Sin embargo, también podría aumentar la síntesis de ácidos biliares en el hígado mediante un efecto de retroalimentación negativa, lo que podría intensificar las complicaciones hepáticas de la enfermedad [5].

En la Unión Europea se ha autorizado el *odevixibat* para tratar a pacientes de seis meses y mayores con colestasis intrahepática familiar progresiva [3,4]. En el tratamiento de este problema, el *odevixibat* ¿reduce los síntomas, en especial el prurito? ¿Qué efecto tiene sobre las complicaciones de la enfermedad? ¿Retrasa la necesidad de someterse a una cirugía de derivación biliar o a un trasplante de hígado? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

Menos prurito en un ensayo clínico controlado con placebo.

Los datos de las evaluaciones clínicas del *odevixibat* provienen principalmente de un ensayo clínico aleatorizado que lo comparó —en una dosis de 40 microgramos/kilogramo o 120 microgramos/kilogramo— con un placebo en 62 niños y adolescentes (promedio de edad de 4,3 años) con colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1 o 2 [3]. Ninguno de los pacientes padecía insuficiencia hepática grave o descompensación hepática [3]. Los cuidadores evaluaron el prurito usando una escala de 0 (sin rascado) a 4 (el peor rascado posible). Al inscribirse, la puntuación promedio era de 3 [5]. Debían evaluar el problema usando esta escala cada mañana y cada noche durante los seis meses que duró el ensayo clínico [5]. Todos los pacientes también recibieron al menos otro medicamento, en una dosis estable, para tratar los síntomas, principalmente *ácido ursodesoxicólico* y *rifampicina* [3,4].

Uno de los criterios de valoración clínica fue la “proporción de evaluaciones positivas del prurito” durante el ensayo clínico: se definió como “positiva” si se lo consideraba leve (puntuación del rascado de 0 o 1) o al menos un punto menor que la puntuación inicial [5]. En promedio, alrededor del 55% de las evaluaciones se clasificaron como “positivas” en los pacientes que recibían una dosis diaria de *odevixibat*, frente al 30% en el grupo placebo (diferencias estadísticamente significativas) [3-5]. Los cuidadores informaron que hubo una mejora en el sueño en el 76% de los pacientes en los grupos *odevixibat*, frente al 38,5% en el grupo placebo [4].

La FDA de EE UU seleccionó como criterio de valoración principal un resultado clínico (prurito), a diferencia de la EMA, que optó por un criterio indirecto de valoración (niveles séricos de ácidos biliares), aunque no se ha demostrado que se correlacionen con las complicaciones hepáticas o los síntomas [3-5].

Ningún paciente se sometió a una derivación biliar o un trasplante de hígado [3]. La duración del ensayo clínico fue demasiado corta para demostrar si el *odevixibat* tiene algún efecto sobre el tiempo que debe transcurrir hasta necesitar una cirugía, experimentar complicaciones hepáticas de la enfermedad o problemas de crecimiento [3,5].

Principalmente diarrea. Los eventos adversos que se informaron con más frecuencia en los grupos *odevixibat* fueron principalmente trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea (en el 31% de los pacientes frente al 5% en el grupo placebo), vómitos (17% frente a cero) y dolor abdominal (7% frente a cero) [3,5]. Un paciente abandonó el *odevixibat* por la diarrea, y otro que también padeció diarrea mientras recibía 120 microgramos/kilogramo requirió rehidratación por vía intravenosa [3,5].

Los medicamentos que reducen las deposiciones, como los antidiarreicos (que, por tanto, causan que los ácidos biliares perduren en el tubo digestivo) pueden reducir los efectos del *odevixibat* [3,5]. Debido a que se incrementa la eliminación de ácidos biliares y lípidos por las heces, es probable que durante el tratamiento con *odevixibat* se reduzca la absorción de vitaminas liposolubles [3,5].

¿Trastornos hepáticos? Se informó un evento adverso hepático —principalmente transaminasas elevadas— en cinco pacientes (22%) que recibieron 40 microgramos/kilogramo de *odevixibat* por día, seis pacientes (32%) que recibieron 120 microgramos/kilogramo por día, y cuatro pacientes (20%) que recibieron un placebo [3]. El 17% de los pacientes que recibieron *odevixibat* abandonaron el tratamiento debido a trastornos hepáticos, frente al 10% de los que recibieron un placebo [5]. En el plan de gestión de riesgos europeo se incluye a la hepatotoxicidad como un posible riesgo significativo [3].

Se sabe muy poco sobre los efectos adversos asociados al uso a largo plazo del *odevixibat* debido al número reducido de pacientes tratados y a la corta duración del ensayo clínico [3].

Cápsulas duras que no son apropiadas para ajustes exactos de la dosis. Si un paciente tiene dificultades para ingerir las cápsulas de *odevixibat*, se pueden abrir y administrar de manera segura mezclando el contenido con alimentos blandos, como yogur, puré de manzana o de otras frutas o vegetales, a temperatura ambiente o a una inferior. La información para la prescripción de EE UU también indica que el contenido de la cápsula se puede mezclar con 5 ml de líquido (como agua o leche materna), y se puede administrar la mezcla en la boca del niño, entre la encía y la mejilla, usando una jeringa adecuada [6]. El resumen de las características del producto europeo (RCP) contiene cuadros que muestran las dosis y el número de cápsulas que se deben ingerir, según el peso del paciente, para “acercarse” a las dosis recomendadas de 40 microgramos/kilogramo o 120 microgramos/kilogramo [7].

Una presentación líquida para la administración oral con un instrumento para medir la dosis exacta habría sido más apropiada, en especial para los niños pequeños.

En la práctica

En un ensayo clínico controlado con placebo que duró seis meses, el *odevixibat* tuvo un efecto beneficioso sobre el prurito y el sueño en los pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva. Se desconocen sus efectos sobre las complicaciones de la enfermedad, y no se ha descartado la posibilidad de que el *odevixibat* empeore los trastornos hepáticos de los pacientes. El principal efecto adverso del *odevixibat* a corto plazo es la diarrea. Se necesita investigar más para determinar sus efectos adversos a largo plazo.

Para comienzos de 2023, el *odevixibat* es una posible opción, como complemento de otros medicamentos, para pacientes con prurito problemático causado por la colestasis intrahepática familiar progresiva; se les debe informar sobre sus limitaciones y sobre la incertidumbre que se tiene respecto de este tratamiento.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Albireo no nos proveyó documentación sobre su producto.

Revisión de la literatura hasta el 10 de noviembre de 2022

1. Davit-Spraul A et al. “Progressive familial intrahepatic cholestasis” *Orphanet J Rare Dis* 2009; **4** (1) (full digital version: 12 pages).
2. NORD “Low gamma-GT familial intrahepatic cholestasis”. rarediseases.org accessed 11 February 2022: 15 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Bylvay. EMEA/H/C/004691/0000” 20 May 2021: 182 pages.

4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Bylvay” 27 October 2021: 47 pages.
 5. US FDA - CDER “Application number 215498Orig1s000. Integrated review” 18 August 2021: 345 pages.

6. US FDA “Full prescribing information-Bylvay” October 2022.
 7. EMA “SmPC-Bylvay” 20 September 2022.

Pegcetacoplán (Aspaveli) para la hemoglobinuria paroxística nocturna tras el fracaso de un inhibidor del complemento C5

Rev Prescrire 2023; 32 (246): 72

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: inhibidor del complemento C3, hemoglobinuria paroxística nocturna, eculizumab

Puede ser de ayuda

Según un ensayo clínico en que los pacientes con anemia persistente, a pesar de recibir tratamiento con *eculizumab* no cumplían con los requisitos para recibir una transfusión, el *pegcetacoplán* fue más eficaz para aumentar los niveles de hemoglobina y reducir las transfusiones que continuar con el *eculizumab*. El *pegcetacoplán* expone a los pacientes a los efectos adversos conocidos de los inhibidores del complemento, incluyendo infecciones posiblemente mortales, cefaleas, trastornos gastrointestinales y reacciones por la infusión.

ASPAVELI - *pegcetacoplán* en solución para infusión subcutánea

• **1080 mg** de *pegcetacoplán* por vial con 20 ml de solución Swedish Orphan Biovitrum

■ **Inmunosupresor; inhibidor del complemento C3**

■ **Indicación:** “*pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna que siguen anémicos después de haber recibido tratamiento con un inhibidor de C5 durante al menos tres meses*”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** generalmente 1080 mg dos veces por semana (en los días 1 y 4 de cada semana), administrados en una infusión subcutánea, de 30 a 60 minutos de duración, en el abdomen, el muslo o los brazos, utilizando una bomba de infusión.

La primera administración se debería hacer en un entorno hospitalario.

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad genética rara en la que se producen glóbulos rojos con una sensibilidad anormal a la hemólisis mediada por la activación del complemento. Se manifiesta como una anemia hemolítica crónica, a menudo acompañada de hemoglobinuria nocturna intermitente. Las complicaciones principales son infecciones, trombosis e insuficiencia renal. El tratamiento se basa principalmente en las transfusiones de sangre y, en ocasiones, un inhibidor del componente del complemento C5, como el *eculizumab* [1-3].

El *pegcetacoplán* está compuesto por una molécula de péptido unida a un polietilenglicol (PEG) para alargar su semivida de eliminación. Se une al componente del complemento C3 y lo inhibe. Ha sido autorizado en la UE para su uso en adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna, como tratamiento de segunda línea cuando la anemia persiste a pesar de recibir tratamiento con un inhibidor del complemento C5 durante al menos tres meses [2,4].

Para este problema, la evaluación clínica del *pegcetacoplán* se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que lo comparó con el *eculizumab*; incluyó a 80 adultos que padecían anemia persistente (nivel de hemoglobina inferior a 10,5 g/dl) a pesar de recibir tratamiento con *eculizumab* durante al menos tres meses. Habría sido útil incluir a un tercer grupo —que recibiera transfusiones de sangre y un placebo— para hacer una mejor evaluación del posible beneficio que tendría cambiar de medicamento [2,3].

Cuando se inscribió a los pacientes y, a pesar de la aleatorización, había un cierto desbalance entre los grupos en cuanto a las características de su hemoglobinuria paroxística. El 51% de los pacientes en el grupo que recibió *pegcetacoplán* en vez del *eculizumab* había recibido al menos cuatro transfusiones durante los 12 meses previos, comparado con el 59% de los pacientes en el grupo que siguió recibiendo *eculizumab* [2].

Al inscribirse, la media del nivel de hemoglobina fue de 8,7 g/dl en ambos grupos. Durante el transcurso del ensayo clínico de 16 semanas, el *pegcetacoplán* fue más eficaz que el *eculizumab* para aumentar los niveles de hemoglobina (el criterio de valoración principal): +2,3 g/dl en el grupo *pegcetacoplán* frente a -1,5 g/dl en el grupo *eculizumab* ($p < 0,0001$). Se informó una normalización de los niveles de hemoglobina en aproximadamente un tercio de los pacientes en el grupo *pegcetacoplán*, frente a ninguno en el grupo *eculizumab*. El 85% de los pacientes en el grupo *pegcetacoplán* no requirió transfusiones, frente al 15% en el grupo *eculizumab* (se demostró la no inferioridad, pero no fue un análisis estadístico de superioridad según el protocolo del estudio). El desbalance entre los grupos respecto a los requerimientos de transfusiones antes de la inclusión quita solidez a los resultados. Es posible que exista una diferencia, pero se desconoce su magnitud. Al parecer, la eficacia del *pegcetacoplán* se mantiene después de las 48 semanas de tratamiento [2,5].

El perfil de efectos adversos del *pegcetacoplán* se puede prever por los efectos conocidos de los inhibidores de complementos: consisten principalmente en infecciones, sobre todo por meningococos (que pueden ser mortales), cefalea, trastornos gastrointestinales, reacciones por la infusión y un posible aumento del riesgo de cáncer a largo plazo. En el ensayo clínico descrito arriba, los efectos adversos del *pegcetacoplán* fueron en su mayoría los previstos. Se informaron reacciones en el lugar de la inyección con más frecuencia en el grupo *pegcetacoplán*: en el 37% de los pacientes frente al 3% en el grupo *eculizumab*, incluyendo inflamación, induración y hematomas [1-3].

Los estudios con animales han demostrado un aumento de la mortalidad fetal. El resumen de las características del producto recomienda que se evite el uso de *pegcetacoplán* durante el embarazo, y que las mujeres que pudieran quedar embarazadas

utilicen anticonceptivos durante el tratamiento y durante al menos ocho semanas después de terminarlo [4].

Dado que es posible administrar el *pegcetacoplán* en el hogar, es una pena que el empaquetado no incluya los elementos necesarios para su administración.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Swedish Orphan Biovitum nos proveyó documentos administrativos y artículos publicados, así como elementos relacionados con el empaquetado.

Revisión de la literatura hasta el 5 de septiembre de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Ravulizumab (Ultomiris®) in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria” *Prescrire Int* 2022; **31** (242): 267.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Aspaveli. EMEA/H/C/005553/0000” 14 October 2021: 150 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Aspaveli” 16 February 2022: 35 pages.
4. EMA “SmPC-Aspaveli” 19 May 2022.
5. Peffault de Latour P et al. “Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial” *Lancet Hematol* 2022; **9** (9): e648-e659.

Pralsetinib (Gavreto) para el cáncer pulmonar metastásico con mutación en el gen RET

Rev Prescrire 2023; 32 (246): 70

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: inhibidor de la tirosina quinasa con actividad contra el receptor RET, cáncer pulmonar no microcítico, selpercatinib, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

Nada nuevo

A finales de 2022, no se ha demostrado la eficacia clínica del *pralsetinib*, pero sí conlleva un riesgo de efectos adversos frecuentes y, en ocasiones, graves. Antes de usar este medicamento, es recomendable esperar hasta obtener resultados concluyentes de al menos un ensayo clínico.

GAVRETO - *pralsetinib* en cápsulas

• **100 mg** de *pralsetinib* por cápsula (cápsulas en un envase multidosis con un tapón de seguridad a prueba de niños) Roche

■ **Antineoplásico; inhibidor de la tirosina quinasa con actividad contra el receptor RET**

■ **Indicación:** “como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado con fusión RET (reordenado durante la transfección) positiva que no hayan sido tratados previamente con un inhibidor RET”. [procedimiento centralizado UE – permiso condicional]

■ **Dosis:** “400 mg una vez por día, con el estómago vacío (...) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable”.

En aproximadamente un 1% a un 2% de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico, las células tumorales presentan fusiones entre el gen que codifica al receptor RET (reordenado durante la transfección) y otro gen. Aún no se conocen bien las consecuencias de estas alteraciones genéticas sobre la supervivencia del paciente y el efecto del tratamiento; no se puede descartar la posibilidad de que mejoren el pronóstico del cáncer. En general, la presencia de estas mutaciones no modifica las modalidades del tratamiento. El tratamiento del cáncer metastásico, o avanzado e inoperable se basa en citotóxicos e inmunoestimulantes inhibidores de los puntos de control inmunitario. El *selpercatinib* —un inhibidor de varias tirosinas quinasa, incluyendo a la de RET— está autorizado como tratamiento de segunda línea en presencia de una fusión de gen RET. Su balance riesgo-beneficio para tratar este problema es incierto [1-3].

El *pralsetinib* es otro inhibidor de varias tirosinas quinasa, incluyendo la de RET. Al igual que el *selpercatinib*, también inhibe la actividad de la tirosina quinasa asociada a los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). En la UE, el *pralsetinib* ha sido autorizado para tratar el cáncer pulmonar no microcítico metastásico, o avanzado e inoperable con fusiones del gen RET, como primera o segunda línea de tratamiento para los pacientes que no han sido tratados previamente con un inhibidor de RET [1,2,4].

Esta autorización se basa en un ensayo clínico no comparativo que incluyó a 233 pacientes: evaluó la actividad antitumoral usando principalmente datos de imagenología, es decir, con un criterio indirecto de valoración. Al no haber usado un fármaco comparativo ni un criterio de valoración clínico, este ensayo clínico no permite evaluar la posible ventaja clínica del *pralsetinib* en comparación con otros tratamientos disponibles. A mediados de 2022, se estaba ejecutando un ensayo clínico aleatorizado que lo compara con el tratamiento de referencia; se espera conocer los resultados en diciembre de 2026 [1,3].

En los ensayos clínicos que evaluaron al *pralsetinib* en un total de 528 pacientes que padecían cáncer pulmonar no microcítico u otro tipo de cáncer, casi todos los pacientes experimentaron al menos un efecto adverso. El 21% de los pacientes padeció un efecto adverso grave, que ocasionó la muerte de seis de ellos. Tal como se podía prever por el perfil de efectos adversos conocido del *selpercatinib*, los efectos adversos que se informaron fueron principalmente: aumento de las transaminasas (en el 50% de los pacientes); anemia (47%); neutropenia (44%); constipación (42%); dolor musculoesquelético (40%); hipertensión (33%); aumento de la creatinina en sangre (22%); hemorragias (19%); erupciones (17%); neumonía (12%); estomatitis (7%); y prolongación del intervalo QT (5%) [1,2]. El *pralsetinib* es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, y transportado por la glucoproteína P. El *pralsetinib* es un inhibidor de estas proteínas, por lo que se puede prever un riesgo alto de interacciones farmacocinéticas [4].

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

Revisión de la literatura hasta el 14 de octubre de 2022

1. EMA - CHMP “Public assessment report for Gavreto. EMEA/H/C/005413/0000” 16 September 2021: 139 pages.
- 2- Prescrire Editorial Staff “Selpercatinib (Retsevmo®) in certain types of lung or thyroid cancer” *Prescrire Int* 2022; 31 (236): 89-90.

2. HAS - Commission de la Transparence “Avis conditionnel-Gavreto” 23 March 2022: 32 pages.
3. European Commission “SmPC-Gavreto” 13 September 2022.

Risankizumab (Skyrizi) para la artritis psoriásica

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 97

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: inhibidor de la interleucina 23, inmunosupresor, guselkumab, inhibidor de FNT alfa

Nada nuevo

No se han demostrado sus ventajas ya que no se la ha comparado con otro inmunosupresor.

SKYRIZI - *risankizumab* en solución para inyección subcutánea • **150 mg** de *risankizumab* por jeringa o pluma precargada AbbVie

■ **Inmunosupresor; inhibidor de la interleucina 23**

■ **Nueva indicación:** como monoterapia, o en combinación con el *metotrexato*, “para tratar la artritis psoriásica activa en adultos que tuvieron una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a uno o más antiinflamatorios modificadores de la enfermedad” [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 150 mg; repetir después de 4 semanas, después cada 12 semanas.

Para los adultos con artritis psoriásica, cuando se considera un inmunosupresor, la primera elección es el *metotrexato*. Si se considera que su eficacia es inadecuada o sus efectos adversos son muy problemáticos, otra opción es un inhibidor de FNT alfa. No se ha demostrado que otros inmunosupresores —como el *guselkumab*, un inhibidor de la interleucina 23— ofrezcan una ventaja en comparación con un inhibidor de FNT alfa [1,2].

El *risankizumab* es otro inhibidor de la interleucina 23 que la UE autorizó inicialmente para tratar la psoriasis en placas. Ahora también se ha autorizado para tratar a pacientes con artritis psoriásica que ya han recibido al menos un inmunosupresor [3].

La evaluación del *risankizumab* para tratar este problema se basa en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo que incluyeron a un total de 1407 adultos que ya habían recibido un tratamiento inmunosupresor [4,5].

En un ensayo clínico, ninguno de los pacientes había recibido un tratamiento inmunosupresor basado en un inhibidor de FNT alfa o un inhibidor de interleucina, lo que hace que el uso de un

placebo sea éticamente cuestionable. En el otro ensayo clínico, alrededor del 40% de los pacientes había tenido una respuesta inadecuada al inmunosupresor. No sorprende que, en estos estudios, el *risankizumab* fuera más eficaz que el placebo, según el criterio de valoración principal de ACR20, que es un criterio algo laxo para evaluar la artropatía [4,5].

Dado que no se dispone de una comparación directa con otro inmunosupresor (aunque habría sido factible), es imposible determinar si el *risankizumab* representa un avance terapéutico.

El perfil de efectos adversos de los inhibidores de la interleucina 23 consiste principalmente en los efectos adversos que son comunes a todos los inmunosupresores, incluyendo infecciones y, posiblemente, cáncer. El *risankizumab* también acarrea un riesgo de trastornos cardíacos (insuficiencia cardíaca y arritmia) y daño hepático. En los ensayos clínicos mencionados arriba, no se observaron señales de seguridad nuevas [4-6].

Dado el corto historial de uso del *risankizumab* y algunos datos de estudios con animales que demostraron un aumento de la mortalidad fetal dependiente de la dosis, las mujeres que pudieran quedar embarazadas deberían usar anticonceptivos durante el tratamiento y durante al menos 21 semanas después de terminarlo [3].

En respuesta a nuestra solicitud de información, AbbVie nos proveyó algunos enlaces a documentos administrativos disponibles en internet y algunas imágenes de elementos relacionados con el empaquetado.

Revisión de la literatura hasta el 9 de noviembre de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Guselkumab (Tremfya®) in psoriatic arthritis” *Prescrire Int* 2022; **31** (237): 127.
2. Prescrire Rédaction “Ixékizumab (Taltz®) et rhumatisme psoriasique” *Rev Prescrire* 2019; **39** (423): 9.
3. European Commission “SmPC-Skyrizi” 14 October 2022.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Skyrizi. EMEA/H/C/004759/II/0014” 14 October 2021: 168 pages.
5. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Skyrizi” 23 March 2022: 33 pages.
6. Prescrire Rédaction “Anti-interleukine 23: ustékinumab, etc.” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2023.

Rucaparib para el cáncer de ovario recurrente: se retira una indicación autorizada con imprudencia

Rev Prescrire 2023; 32 (246): 73

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: inhibidor de las enzimas PARP, cáncer de ovario, olaparib, Lynparza

El *rucaparib* (Rubraca) es un citotóxico que inhibe las enzimas “PARP”, que participan en uno de los sistemas que reparan daños en el ADN. El *rucaparib* por vía oral fue autorizado en la UE para tratar a pacientes con una mutación BRCA y con cáncer

de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario que haya empeorado, y que hayan recibido al menos dos líneas de quimioterapia. A falta de una evaluación comparativa, a finales de 2020 llegamos a la conclusión de que no había evidencia de que el *rucaparib* fuera eficaz para tratar a estos pacientes [1].

A mediados de 2022, la EMA recomendó que se retirara esta indicación. La decisión se basó en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que comparó al *rucaparib* con otra quimioterapia en 349 pacientes. La mediana de la supervivencia fue menor en el grupo *rucaparib*: 19 meses frente a 25 ($p=0,05$), a pesar de que la mediana de tiempo transcurrido hasta la progresión del cáncer o la muerte fue aproximadamente dos meses más larga en el grupo *rucaparib* ($p=0,002$) [2,3]. A finales de septiembre de 2022, la Comisión Europea aprobó que se retirara esta indicación [4].

Al otorgar el permiso de comercialización condicional al *rucaparib*, la EMA había solicitado que la farmacéutica ejecutara este ensayo clínico: se estipuló que debían enviar los resultados del estudio para obtener el permiso de comercialización regular [1]. Este es otro ejemplo claro de un regulador que otorga imprudentemente un permiso de comercialización basándose en una evaluación poco sólida, a expensas de la seguridad de los pacientes.

Estos datos nuevos no afectan la autorización del *rucaparib* como tratamiento de “mantenimiento” para el cáncer de ovario. Para este problema, el *rucaparib* no ofrece ningún avance terapéutico sobre otros inhibidores PARP, como el *olaparib* (Lynparza) [1-3].

Referencias

1. “Rucaparib (Rubraca^o) et cancer de l’ovaire” *Rev Prescrire* 2020; 40 (443): 647 (full digital version: 3 pages).
2. EMA “EMA recommends restricting use of cancer medicine Rubraca” 22 July 2022: 4 pages.
3. ANSM “Rucaparib (Rubraca) restriction d’indication - Lettre aux professionnels de santé” 2 August 2022: 2 pages.
4. European Commission “Décision (...) du 21.9.2022 modifiant l’autorisation de mise sur le marché conditionnelle du médicament à usage humain “Rubraca – Rucaparib”” + “Annexes” 21 September 2022.

Satralizumab (Enspryng) para la neuromielitis óptica

Rev Prescrire 2023; 32 (246): 69

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: inhibidor de la interleucina 6, inmunosupresor, enfermedades autoinmunes, acuaporina-4, tocilizumab, azatioprina, mofetilato de mofetilato

Nada nuevo

No se dispone de ensayos clínicos que lo comparen con otro inmunosupresor, sino solo de dos estudios muy poco confiables que lo compararon con un placebo.

ENSPRYNG - *satralizumab* en solución para inyección subcutánea

Opinión de los editores de Prescrire

Ganadores y perdedores

En la UE, desde mediados de la década de 2000 se ha podido recibir un permiso de comercialización condicional, es decir, con la condición de que, en el futuro, la empresa provea los datos para justificar un permiso de comercialización regular, pleno. El objetivo es loable: acelerar el acceso a un medicamento que trata un problema para el que los pacientes y los profesionales de la salud no cuentan con opciones satisfactorias.

Sin embargo, existe una desventaja: se tienen menos datos sobre los riesgos y beneficios de estos medicamentos. Hay un riesgo mayor de que en realidad sean más peligrosos que beneficiosos, y de que algunos de los pacientes que aceptan este riesgo salgan perdiendo. En otras palabras, los permisos de comercialización condicionales sí benefician a las farmacéuticas, pero los beneficios para los pacientes son más inciertos.

El *rucaparib* es un ejemplo de esto: se le otorgó el permiso de comercialización condicional en 2019 para tratar algunos tipos de cáncer de ovario, a pesar de que no había datos comparativos disponibles y de que su presunto beneficio clínico era puramente hipotético.

La EMA emitió una opinión favorable para otorgar este permiso de comercialización sin esperar a tener los resultados de un ensayo clínico comparativo que se estaba ejecutando: eligió exponer a los pacientes a un medicamento con un beneficio incierto. Los resultados de este ensayo clínico han demostrado que el *rucaparib* es menos eficaz que otros citotóxicos. Después, la EMA se arrepintió y, en 2022, recomendó que se retirara esta indicación: demasiado tarde para los pacientes que fueron expuestos en el ínterin, mientras había opciones más eficaces disponibles.

En otros artículos de este número hablamos del caso del *pralsetinib*, al que se le otorgó un permiso de comercialización condicional para tratar algunos tipos de cáncer de pulmón, sin esperar hasta conocer los resultados de un ensayo clínico que se está ejecutando. Sin embargo, ya se sabía que este medicamento provoca efectos adversos frecuentes y graves. La apuesta será lucrativa para la farmacéutica, pero tendrán que pasar algunos años hasta que se sepa si los pacientes saldrán ganando... o no.

• **120 mg** de *satralizumab* por jeringa precargada Roche

■ **Inmunosupresor; inhibidor de la interleucina 6**

■ **Indicación:** “trastorno del espectro de la neuromielitis óptica en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años que tienen anticuerpos séricos IgG contra la acuaporina-4 (inmunoglobulina G)”. [procedimiento centralizado UE - medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 120 mg cada dos semanas para las primeras tres inyecciones; después, cada cuatro semanas como tratamiento de “larga duración”.

El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica incluye varios problemas inflamatorios autoinmunes que se caracterizan por la desmielinización del sistema nervioso central. La mayoría de los pacientes tienen autoanticuerpos contra la acuaporina-4. Estos trastornos afectan principalmente a mujeres, por lo general antes de que cumplan los 40 años [1]

Los pacientes sufren ataques agudos de trastornos neurológicos graves, como, por ejemplo, una disminución acentuada de la agudeza visual o deficiencias motoras y sensoriales, que remiten a lo largo de varias semanas o meses, pero, por lo general, no se resuelven por completo. En pocos años, los ataques sucesivos provocan una discapacidad grave [1].

A finales de 2022, no se tiene una cura para estos trastornos. Para prevenir los ataques, se usan diferentes inmunosupresores fuera de indicación, incluyendo el *tocilizumab*, un anticuerpo monoclonal inhibidor de la interleucina 6 [1,2]. El *eculizumab* — un anticuerpo que se dirige contra el componente del complemento C5 — fue el primer inmunosupresor autorizado en la UE para tratar a pacientes con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica [1,3]. En un ensayo clínico controlado con placebo que incluyó a 143 pacientes adultos que ya habían recibido otros inmunosupresores, el *eculizumab* redujo la frecuencia de los ataques. A finales de 2022, cualquier efecto que pueda tener sobre la discapacidad asociada a este trastorno sigue siendo hipotética [1,4]. El *eculizumab* acarrea un riesgo de padecer infecciones graves, incluyendo la enfermedad meningocócica invasiva [1].

El *satralizumab* es otro anticuerpo monoclonal inmunosupresor que inhibe de la interleucina 6, como el *tocilizumab* [3]. Se le otorgó el permiso de comercialización en Europa para tratar a adultos y adolescentes que padecen trastorno del espectro de la neuromielitis óptica [4].

Este permiso de comercialización se basa principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo: en uno, se usó como monoterapia en 95 adultos que habían padecido al menos un ataque durante el año anterior; en el segundo, se estudió en combinación con un inmunosupresor (*azatioprina*, *micofenolato de mofetilo* o un corticoesteroide) en 76 adultos y 7 adolescentes que habían padecido al menos dos ataques durante los dos años anteriores [3-5]. Aproximadamente un 70% de los pacientes que participaron en estos dos estudios ya habían recibido un tratamiento para prevenir los ataques, pero no *tocilizumab*. Estos ensayos clínicos tuvieron varios fallos que generaron dudas sobre el doble enmascaramiento (si se mantuvo

durante los estudios), la integridad de los datos y, por tanto, la confiabilidad de los resultados. Por este motivo, cuatro miembros del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) votaron en contra de otorgar este permiso de comercialización [3].

La proporción estimada de pacientes que padecieron al menos un ataque durante las 48 semanas que duraron los ensayos clínicos fue, en el ensayo clínico que lo evaluó como monoterapia, del 24% en el grupo *satralizumab* frente al 38% en el grupo placebo, y en el otro ensayo clínico del 11% en el grupo *satralizumab* frente al 34% en el grupo placebo (diferencias estadísticamente significativas) [3]. Los análisis de subgrupo sugirieron que la eficacia del *satralizumab* podría estar limitada a los pacientes que, al inscribirse, tenían anticuerpos contra la acuaporina-4. No se demostró que el *satralizumab* afecte la progresión del dolor, la fatiga o la discapacidad [3-6].

Los siguientes efectos adversos se informaron con más frecuencia en los grupos *satralizumab* que en los placebo: anomalías en el ecocardiograma (47% de los pacientes frente al 18%), incluyendo prolongación del intervalo QT y bradicardia; artralgia (13% frente al 1%); insomnio (6% frente al 1%); y gastritis (4% frente a ningún caso) [3]. Otros eventos adversos que se informaron con más frecuencia en los grupos *satralizumab* fueron los que se podían esperar de un antagonista del receptor de la interleucina 6 [2,3]. En los estudios con animales, no se detectaron riesgos reproductivos con el *satralizumab*, pero no hay datos disponibles sobre su uso en mujeres embarazadas [3].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Roche nos envió documentos administrativos publicados y elementos relacionados con el empaquetado.

Revisión de la literatura hasta el 29 de septiembre de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Eculizumab (Soliris®) and neuromyelitis optica spectrum disorder” *Prescrire Int* 2021; 30 (229): 205-206.
2. Prescrire Rédaction “Tocilizumab et sarilumab” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Enspryng. EMEA/H/C/004788/0000” 22 April 2021: 132 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Enspryng” 17 January 2022: 35 pages.
5. Yamamura T et al. “Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder” *N Engl J Med* 2019; 381 (22): 2114-2124.
6. Traboulsee A et al. “Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuro myelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial” *Lancet Neurol* 2020; 19 (5): 402-412.

Sofosbuvir + velpatasvir (Eplclusa) para la hepatitis C crónica a partir de los tres años

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 95

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: inhibidor de la proteasa NS3/4A, un inhibidor de la proteína NS5A, Marivet

Nada nuevo

Cuando se considera un tratamiento antiviral para los niños de tres años y mayores que padecen hepatitis C crónica, la combinación de *glecaprevir* (un inhibidor de la proteasa

NS3/4A) + *pibrentasvir* (un inhibidor de la proteína NS5A) (Maviret) suele ser la primera elección por su alta eficacia virológica independientemente del genotipo del virus. La duración del tratamiento es de solo ocho semanas para los pacientes que nunca han recibido un antiviral dirigido contra la hepatitis C [1].

La combinación de *sofosbuvir* (un inhibidor de la ARN polimerasa NS5B) + *velpatasvir* (un inhibidor de la proteína NS5A) (Epclusa - Gilead Sciences), que ya estaba autorizado para el uso a partir de los seis años, ahora ha sido autorizada para niños de tres años y mayores. La duración del tratamiento con esta combinación es de 12 semanas [2]. Su evaluación se basa en un ensayo clínico no comparativo que incluyó a 41 niños de entre 3 y 5 años, que aún no habían recibido un tratamiento antiviral para la hepatitis C y que, en su mayoría, estaban infectados por un virus de genotipo 1. No se observó un fallo virológico en ningún niño, y la respuesta virológica sostenida pareció ser similar a la descrita en otros grupos etarios (se informó en el 83% de los niños). Todos los efectos que se identificaron ya se habían conocido previamente [2].

Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (Vosevi) para la hepatitis C en adolescentes

Rev Prescrire 2023; 32 (246): 74

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: inhibidor de la ARN polimerasa NS5B, inhibidor de la proteína NS5A, inhibidor de la proteasa NS3/4A

Ofrece una ventaja

Para los adultos con hepatitis C crónica, la combinación en dosis fijas de *sofosbuvir* (un inhibidor de la ARN polimerasa NS5B) + *velpatasvir* (un inhibidor de la proteína NS5A) + *voxilaprevir* (un inhibidor de la proteasa NS3/4A) (Vosevi - Gilead Sciences) ofrece una ventaja, sobre todo para algunos pacientes, cuando otras combinaciones de antivirales de acción directa han fracasado [1].

En la UE, esta combinación triple ha sido autorizada para tratar a adolescentes de 12 años y mayores que pesen al menos 30 kg [2]. La evaluación se basa en un estudio farmacocinético no comparativo que incluyó a 21 adolescentes de 12 a 16 años; todos recibieron la combinación de *sofosbuvir* + *velpatasvir* + *voxilaprevir*. Cinco pacientes ya habían recibido un tratamiento antiviral para la hepatitis C, aunque no un antiviral de acción directa. Ninguno de los pacientes padecía cirrosis. Todos los adolescentes tuvieron una respuesta virológica sostenida 12 semanas después de terminar el tratamiento antiviral, y no se observaron fallas virológicas. En resumen, en vista del pequeño

Se ha anunciado una presentación en sobres con gránulos recubiertos para los niños pequeños, además de los comprimidos que ya están disponibles [2]. Los gránulos se pueden poner directamente en la boca, se pueden tomar con agua o se pueden verter sobre alimentos blandos, a temperatura ambiente, que no sean ácidos (como el “helado”, según el resumen de las características del producto). Debido a su gusto amargo, los gránulos no se deben masticar [3].

Revisión de la literatura hasta el 11 de octubre de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Glecaprevir + pibrentasvir (Maviret®) for hepatitis C from 3 years of age” *Prescrire Int* 2023; 32 (244): 16.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Epclusa. EMEA/H/C/004210/X/0056/G” 11 November 2021: 54 pages.
3. European Commission “SmPC-Epclusa” 19 May 2022.

número de adolescentes incluidos y los escasos datos que aportó este estudio, así como la falta de una evaluación en adolescentes después del fracaso de los antivirales de acción directa, la eficacia de esta combinación triple en adolescentes se basa principalmente en la extrapolación de los datos disponibles obtenidos con adultos. No se identificaron efectos adversos que fueran previamente desconocidos [2].

Además de ampliar esta indicación, también se autorizaron comprimidos que contienen la mitad de la dosis de los que ya estaban disponibles. Dado que la dosis diaria para adolescentes es igual a la que se usa en adultos, esta nueva forma exige que se tomen dos comprimidos por día (al mismo tiempo) en lugar de uno solo. Los comprimidos con una dosis más baja no son tan grandes como los otros (8 mm x 15 mm en comparación con 10 mm x 20 mm, respectivamente), lo que facilita su ingestión [3].

Revisión de la literatura hasta el 11 de octubre de 2022

1. “Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir - Vosevi®. In chronic hepatitis C: when certain direct-acting antivirals have failed” *Prescrire Int* 2019; 28 (203): 89-91.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Vosevi. EMEA/H/C/004350/X/0045/G” 22 July 2021: 58 pages.
3. European Commission “SmPC-Vosevi” 30 May 2022.

Sotorasib (Lumykras) para el cáncer pulmonar no microcítico con mutación KRAS G12C

Rev Prescrire 2023; 32 (248): 123-124

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: inhibidor de la proteína KRAS G12C, antineoplásico, docetaxel

Nada nuevo

Se le otorgó un permiso de comercialización condicional fundamentado en un ensayo clínico no comparativo, pero la autorización plena dependerá de los resultados de un ensayo clínico (a comienzos de 2023 estaba en ejecución) que lo compara con el *docetaxel*. El *sotorasib* conlleva principalmente un riesgo de trastornos gastrointestinales, hepáticos y pulmonares

que, en algunos casos, son graves, además de muchas interacciones farmacológicas.

LUMYKRAS - *sotorasib* en comprimidos

• **120 mg** de *sotorasib* por comprimido (240 comprimidos por envase, en blísteres)

Amgen

■ **Antineoplásico; inhibidor de la proteína KRAS G12C**

■ **Indicación:** como monoterapia, para adultos “con cáncer pulmonar no microcítico avanzado con mutación KRAS G12C y que hayan progresado después de recibir previamente al menos

una línea de tratamiento sistémico”. [procedimiento centralizado UE - autorización condicional]

■ **Dosis:** 960 mg (es decir, 8 comprimidos) una vez al día, hasta que surja una progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se debería considerar reducir la dosis si se presentan efectos adversos hepáticos, pulmonares, gastrointestinales o de otro tipo.

En aproximadamente el 14% de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico, las células tumorales tienen una mutación G12C en uno de los genes KRAS [1]. En general, una mutación del gen KRAS se considera un factor pronóstico adverso, pero, a comienzos de 2023, no se sabía si ocurría lo mismo con la mutación G12C [1,2]. Las proteínas KRAS participan especialmente en la regulación de la división celular, y las mutaciones que afectan a estas proteínas pueden estimular la proliferación celular [3].

El tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico con una mutación del gen KRAS suele ser idéntico al de otros cánceres que no la tienen. Cuando el cáncer progresa después de una primera línea de tratamiento farmacológico, se usan diferentes antineoplásicos: la elección depende principalmente de los medicamentos que el paciente ya haya recibido, las características histológicas de las células tumorales y el estado general de salud del paciente [1,2].

El *sotorasib* es el primer inhibidor de la proteína mutada KRAS G12C. Se ha autorizado en la UE para tratar a pacientes con cáncer pulmonar no microcítico avanzado con una mutación KRAS G12C, que ha progresado después de al menos una línea de tratamiento farmacológico [3].

Un ensayo clínico no comparativo: hubo una respuesta en los tumores, pero solo en una minoría de los pacientes. Este permiso de comercialización (PC) se basó en un ensayo clínico no comparativo que incluyó a 126 pacientes: todos recibieron 960 mg de *sotorasib* por día. En casi todos los pacientes, el cáncer estaba en una etapa metastásica, y ya habían recibido de una a tres líneas de tratamientos farmacológicos [1,3].

Después de una mediana de seguimiento de 15 meses, mediante una evaluación radiológica se observó una desaparición completa del tumor (respuesta completa) en el 2,4% de los pacientes, y una reducción del tamaño del tumor (respuesta parcial) en alrededor de un 35%. La mediana de la supervivencia global se estimó en aproximadamente un año [1,3]. Al no haber incluido un fármaco comparativo, no es posible determinar si el *sotorasib* representa un avance terapéutico para los pacientes. En el informe de evaluación que se hizo público, la EMA señaló que el fundamento para la dosis diaria recomendada de 960 mg no estaba bien establecido. A comienzos de 2023, se estaba ejecutando una evaluación de una dosis diaria de 240 mg [3].

Un ensayo clínico que lo compara con el docetaxel: se espera conocer los resultados en 2026. Debido a que ha sido escasamente evaluado, el permiso de comercialización europeo es condicional. La empresa tendrá que presentar a la EMA los resultados de un ensayo clínico comparativo, aleatorizado y sin enmascaramiento que lo compare con el *docetaxel* (un citotóxico) en el que se ha inscrito a 345 pacientes [1,3,4]. A

comienzos de 2023, este ensayo clínico está en ejecución; los resultados finales se esperan en 2026 (a) [5].

Trastornos hepáticos, pulmonares, gastrointestinales, entre otros. En el informe de la EMA que se hizo público, se evaluaron los efectos adversos usando los datos obtenidos en 200 pacientes con cáncer de pulmón que habían recibido la dosis recomendada de *sotorasib*. Aproximadamente un 70% de esos pacientes padecieron al menos un evento adverso atribuido al *sotorasib*, principalmente diarrea, náuseas y transaminasas altas.

El 7% de los pacientes padeció al menos un efecto adverso grave, y el 6% abandonó el tratamiento debido a un efecto adverso. Se informaron casos de enfermedad pulmonar intersticial grave, incluyendo un caso mortal que posiblemente estuvo asociado al *sotorasib*. El riesgo pareció ser mayor en los pacientes que habían recibido previamente inmunoterapia o radioterapia [3,6,7]. En el ensayo clínico que lo comparó con el *docetaxel* —basándose en los pocos datos disponibles—, más pacientes en el grupo *sotorasib* experimentaron diarrea y elevación de las transaminasas asociadas al medicamento, mientras que más pacientes en el grupo *docetaxel* presentaron anemia, neutropenia y alopecia. Estos resultados pierden solidez por la falta de enmascaramiento [4].

Numerosas interacciones farmacológicas. El *sotorasib* es metabolizado principalmente por las isoenzimas CYP3A4, CYP3A5 y CYP2C8 del citocromo P450. Es un sustrato de la glucoproteína P, y es un inhibidor o inductor de varias isoenzimas P450. También inhibe a varias proteínas transportadoras. Además, el uso de inhibidores de la secreción ácida disminuye la absorción gastrointestinal del *sotorasib* [3]. En resumen, se pueden esperar numerosas interacciones farmacocinéticas.

Los comprimidos de Lumykras vienen en dosis de 120 mg, por lo que el paciente deberá ingerir ocho comprimidos consecutivos una vez por día, todos los días. Sería beneficioso para los pacientes disponer de una presentación más apropiada. Otra forma segura de tomarlos es dispersarlos en aproximadamente 120 ml de agua sin gas. Los pacientes deben beber la suspensión inmediatamente [6].

Notas

a- Según los datos comunicados en una conferencia en 2022, después de una mediana de seguimiento de 18 meses, la mediana de la supervivencia global no fue diferente entre los grupos, pero la supervivencia sin progresión pareció ser más prolongada en el grupo *sotorasib*. Sin embargo, hay pocos datos disponibles (ref. 4,5).

En respuesta a nuestra solicitud de información, Amgen no nos proveyó documentación sobre su producto.

Revisión de la literatura hasta el 12 de diciembre de 2022

1. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Lumykras” 15 June 2022: 21 pages.
2. NCCN “Non-small cell lung cancer. Version 5.2022” 26 September 2022: 288 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Lumykras. EMEA/H/C/005522/0000” 11 November 2021: 147 pages.

4. Johnson ML et al. "Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation: CodeBreak 200 phase III study" *Ann Oncol* 2022; **33** (S7): S1417-S1418.
5. "Study to compare AMG 510 "proposed INN sotorasib" with docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC) (CodeBreak 200)". clinicaltrials.gov accessed 24 October 2022: 7 pages.

6. European Commission "SmPC-Lumykras" 21 November 2022.
7. FDA - CDER "Application number: 214665Orig1s000. Multi-discipline review" 24 June 2021 :269 pages.

Tafasitamab (Minjuvi) para el linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante o refractario

Rev Prescrire 2023; 32 (248): 128

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: anticuerpo anti CD19, antineoplásico, lenalidomida, linfoma no hodgkiniano

Nada nuevo

A comienzos de 2023, su evaluación se basaba únicamente en datos no comparativos, que no son apropiados para demostrar un posible avance terapéutico. En este momento, se está ejecutando un ensayo clínico comparativo aleatorizado.

MINJUVI - *tafasitamab* en polvo para concentrado para reconstituir y administrar en infusión intravenosa

• **200 mg** de *tafasitamab* por vial (1 vial por envase)

Incyte Biosciences

■ **Antineoplásico; anticuerpo anti CD19**

■ **Indicación:** en combinación con *lenalidomida*, seguido de monoterapia, para "pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes, recidivante o refractario, que no son aptos para un trasplante autólogo de células madre" [procedimiento centralizado UE – permiso condicional – especialidad farmacéutica huérfana]

■ **Dosis:** 12 mg/kg en infusión intravenosa, en ciclos de 28 días:

– ciclo 1: infusiones los días 1, 4, 8, 15 y 22;

– ciclos 2 y 3: infusiones los días 1, 8, 15 y 22;

– ciclo 4, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable: infusiones los días 1 y 15.

En los primeros 12 ciclos, se toma en combinación con dosis diarias de *lenalidomida* durante las primeras tres semanas de cada ciclo.

■ **Condiciones de conservación:** "en nevera (2°C – 8°C)".

El linfoma difuso de linfocitos B grandes se considera una forma agresiva de linfoma no hodgkiniano. A comienzos de 2023, no había consenso sobre el tratamiento para los pacientes con enfermedad recidivante o refractaria que ya han recibido al menos una línea de tratamiento y que no son aptos para un trasplante autólogo de células madre. Las opciones principales consisten en diferentes tipos de quimioterapia (en ocasiones, combinadas con *lenalidomida*, a pesar de que no se ha autorizado su comercialización (PC) para tratar este problema), o un tratamiento con células CAR-T, que implica realizar procedimientos complicados [1-3].

El *tafasitamab* es un anticuerpo monoclonal anti CD19 que está autorizado en la UE para tratar a adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante o refractario, en combinación con *lenalidomida* [2].

La evaluación clínica que justifica el permiso de comercialización del *tafasitamab* consiste principalmente en un ensayo clínico no comparativo que incluyó a 81 pacientes de entre 41 y 86 años [2]. Previamente, el 49% de los pacientes solo había recibido una línea de quimioterapia. En el momento de ser inscritos, el 36% podía realizar sus actividades diarias normales sin limitaciones causadas por la enfermedad. Todos los pacientes recibieron *tafasitamab*.

Después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 43 meses, la mediana de la supervivencia global fue de alrededor de 30 meses. Al no existir una comparación directa con otro tratamiento, no se ha demostrado que represente un avance terapéutico. No se recabaron datos sobre la calidad de vida [3,4].

Durante la ejecución del ensayo clínico, se informó al menos un efecto adverso relacionado con la *lenalidomida* o el *tafasitamab* en el 84% de los pacientes, y se informó un efecto adverso grave en aproximadamente un 21% de ellos. Consistieron principalmente en infecciones y trastornos hematológicos o gastrointestinales. Se informó una reacción relacionada con la infusión en el 6% de los pacientes [2]. Debido al uso simultáneo de *lenalidomida* y a que no se asignó un grupo control aleatoriamente, no es posible determinar con claridad el perfil específico de efectos adversos del *tafasitamab*.

Se espera conocer los resultados de un ensayo clínico comparativo aleatorizado que evalúa al *tafasitamab* para tratar el linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante o refractario en 2025 [2]. Hasta entonces, parece recomendable restringir el uso de esta especialidad farmacéutica al contexto de los ensayos clínicos.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Incyte Biosciences no nos proveyó documentación sobre su producto.

Revisión de la literatura hasta el 5 de diciembre de 2022

1. Prescrire Editorial Staff "Polatuzumab vedotin - Polivy® and large B-cell lymphoma" *Prescrire Int* 2021; **30** (224): 65.
2. EMA - CHMP "Public assessment report for Minjuvi. EMEA/H/C/005436/0000" 24 June 2021: 141 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Minjuvi" 30 March 2022: 36 pages.
4. European Commission "SmPC-Minjuvi" 8 July 2022.

Tirzepatide. Para recomendar a la tirzepatida en el tratamiento de la diabetes tipo 2 se requiere más evidencia
(*More evidence needed to recommend Type 2 diabetes treatment tirzepatide*)

NICE, 27 de junio de 2023

<https://www.nice.org.uk/news/article/more-evidence-needed-to-recommend-type-2-diabetes-treatment-tirzepatide>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: Mounjaro, dulaglutida, liraglutida, semaglutida, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1, GLP-1, Ozempic, Rybelsus

Según un comité de NICE, antes de que una opción nueva de tratamiento para la diabetes de tipo 2 se pueda recomendar para usarla en el SNS se requiere más evidencia sobre su rentabilidad clínica y económica.

La tirzepatida, también conocida como Mounjaro y desarrollada por Eli Lilly, no aparece en la guía de tratamiento de la diabetes tipo 2 en adultos que NICE ha publicado hoy, y que incluye dieta y ejercicio.

La tirzepatida se administra semanalmente por vía inyectable. La empresa ha presentado a la tirzepatida como una opción de tratamiento más tardío, para que el NHS pueda ofrecer una alternativa a los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), como la dulaglutida, liraglutida y semaglutida (ozempic/rybelsus), que ya están recomendadas para usar en el NHS.

El comité independiente del NICE reconoció la importancia de las nuevas opciones terapéuticas, dado que menos de dos tercios de los adultos con diabetes tipo 2 controlan adecuadamente sus niveles de glucosa utilizando las opciones terapéuticas existentes.

La evidencia proveniente de los ensayos clínicos que se presentó al comité demostró que el uso de tirzepatida, a cualquier dosis, controlaba mejor la glucosa y lograba una mayor pérdida de peso que la semaglutida o el tratamiento con insulina. La reducción de peso fue más pronunciada con dosis más altas de tirzepatida, mientras que el efecto sobre los niveles de glucosa parecía ser menos dependiente de la dosis. En el metaanálisis en red que hizo la empresa, al compararlos con cualquiera de los agonistas de los receptores de GLP-1, se observaron efectos similares pero esto era incierto.

El comité ha pedido a la empresa que proporcione más datos para abordar las incertidumbres en la evidencia clínica, en comparación con todos los tratamientos alternativos relevantes. La empresa debe proporcionar estos datos, así como otros análisis adicionales y aclaraciones sobre el modelo económico presentado.

Tampoco está clara la precisión con la que el modelo predice los beneficios de la tirzepatida para la salud a largo plazo (por ejemplo, evitar complicaciones de la diabetes) en comparación con otros agonistas del receptor GPL-1, por lo que aún no se ha establecido si la tirzepatida tiene una buena relación calidad-precio.

El comité también solicitó evidencia que muestre como los resultados del modelo de la empresa se comparan con otros modelos económicos para la diabetes.

El precio de las plumas inyectables precargadas desechables se considera un secreto comercial hasta que se publiquen las guías definitivas.

Helen Knight, directora de evaluación de medicamentos del NICE, ha declarado lo siguiente: "La diabetes tipo 2 es cada vez más frecuente, por lo que se necesitan nuevas opciones de tratamiento para ayudar a las personas que la padecen a controlar sus niveles de glucosa en sangre.

"Nuestro comité considera que la tirzepatida es prometedora, pero necesita más evidencia para poder evaluar tanto su eficacia clínica como su rentabilidad.

"Esperamos trabajar con la empresa para garantizar que nuestro comité reciba la evidencia que ha solicitado, de modo que en su próxima reunión puedan comprender plenamente los beneficios y el valor de esta nueva opción terapéutica".

Tofacitinib (Xeljanz) para la artritis idiopática juvenil

Rev Prescrire 2023; 32 (246): 66

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: inhibidor de la Janus quinasa, metotrexato, FARME, tofacitinib, inhibidor del FNT alfa

Nada nuevo

No se ha demostrado que aporte ventajas clínicas, ya que ningún estudio lo ha comparado con un inhibidor del FNT (factor de necrosis tumoral) alfa. Sin embargo, su administración oral podría ser una ventaja para algunos niños y sus cuidadores.

XELJANZ - *tofacitinib* en comprimidos y en solución para la administración oral

• 5 mg de *tofacitinib* por comprimido

• 1 mg de *tofacitinib* por ml de solución para la administración oral (1 frasco con 240 ml de solución, con un cierre a prueba de niños + 1 jeringa de 5ml para la administración oral + 1 adaptador para el frasco por envase).
Pfizer

■ **Inmunosupresor; inhibidor de la Janus quinasa**

■ **Nueva indicación:** como monoterapia, o en combinación con *metotrexato*, para "tratar la artritis idiopática juvenil activa de curso poliarticular (...), y de la artritis psoriásica juvenil en pacientes de 2 años y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada a un tratamiento previo con antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)". [procedimiento centralizado UE]

■ **Nueva dosis:**

- niños que pesan de 10 kg a 19 kg: 3,2 mg dos veces por día;
- niños que pesan de 20 kg a 39 kg: 4 mg dos veces por día;
- niños que pesan 40 kg o más: 5 mg dos veces por día.

La artritis idiopática juvenil incluye a un grupo de enfermedades reumáticas inflamatorias que afectan a niños y adolescentes y que persisten durante al menos seis semanas. Los subtipos principales son las formas poliarticulares (que afectan a varias articulaciones durante los primeros seis meses de la enfermedad) y las que se asocian a la psoriasis (artritis psoriásica juvenil). Para estos problemas, cuando se considera el tratamiento con un inmunosupresor, la primera elección suele ser el *metotrexato*. En el caso de los pacientes de dos años o mayores, si se considera que la respuesta al tratamiento es inadecuada o los efectos adversos son demasiado problemáticos, otra opción es usar un inhibidor del FNT alfa, como el *adalimumab* [1-3].

El *tofacitinib* es un inmunosupresor inhibidor de la Janus quinasa que ya está autorizado en la UE para tratar a adultos o niños con una amplia gama de enfermedades inflamatorias crónicas, como la psoriasis o la colitis ulcerosa. Ahora también ha sido autorizado para tratar a pacientes de dos años o mayores que padecen ciertas formas de artritis juvenil idiopática y que no han respondido adecuadamente a un tratamiento inicial con un inmunosupresor [1,4].

Para este problema, ningún ensayo clínico ha comparado al *tofacitinib* con un inhibidor del FNT alfa usando criterios de valoración clínicos. La evaluación se basa en un ensayo clínico que incluyó, en la primera etapa, a 255 niños que recibieron *tofacitinib* durante 18 semanas. El estudio se continuó con solo 173 de estos niños (el 77%) a los que se consideró respondientes al *tofacitinib* con base en, al menos, una reducción parcial de la actividad de la enfermedad. Se los aleatorizó para que recibieran (con doble ciego) *tofacitinib* o un placebo durante 26 semanas. Tres cuartos de estos 173 niños también recibieron un corticoesteroide o un inmunosupresor (principalmente *metotrexato*) [1,2]. La metodología que se usó en este ensayo

clínico evaluó el efecto a mediano plazo del tratamiento en los niños que al comienzo se consideraron respondientes. Por tanto, existe un riesgo de sesgo por el efecto de rebote o la abstinencia, que favorecería al fármaco por sobre el placebo. No aporta evidencia de alta calidad para evaluar la eficacia inicial del *tofacitinib* en estos niños. Es más, al no haber usado un fármaco como comparador activo, no es posible determinar si el *tofacitinib* ofrece una ventaja en comparación con otros medicamentos ya disponibles.

En comparación con los inhibidores del FNT alfa, los inhibidores de la Janus quinasa conllevan un riesgo mayor de trastornos cardiovasculares y tromboembólicos, cáncer, infecciones graves y muerte. También se han informado casos de hipoglucemia en los pacientes diabéticos que recibieron *tofacitinib* [2,4-6].

El *tofacitinib* en solución se administra por vía oral dos veces por día usando una jeringa dosificadora incluida en el envase. Tiene tres graduaciones en mililitros que corresponden a las dosis recomendadas según el peso corporal. Por el contrario, los inhibidores del FNT alfa se administran por vía subcutánea con una frecuencia que varía según el fármaco: por ejemplo, en el caso del *adalimumab*, una vez cada dos semanas [3,4].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Pfizer no nos proveyó documentación sobre su producto.

Revisión de la literatura hasta el 9 de noviembre de 2022

1. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Xeljanz” 20 April 2022: 35 pages.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Xeljanz. EMEA/H/C/004214/X/0024/G” 24 June 2021: 118 pages.
3. Prescrire Rédaction “Abatacept en injection sous-cutané (Orencia®) et arthrite juvénile idiopathique dès l’âge de 2 ans” *Rev Prescrire* 2020; 40 (440): 420-421.
4. European Commission “SmPC + PIL-Xeljanz” 13 September 2022.
5. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs de Janus kinases: ruxolitinib, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
6. EMA “EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders” 28 October 2022: 2 pages.

Vericiguat (Verquvo) para la insuficiencia cardíaca crónica después de una descompensación

Rev Prescrire 2023; 32 (246): 64-65

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: estimulador de la guanilato ciclasa soluble, vasodilatador, síntesis del guanósín monofosfato cíclico, GMPc, riociguat, teratogenia, hipotensión, anemia

No redujo la mortalidad ni mejoró la calidad de vida

Nada nuevo

Se ejecutó un ensayo clínico controlado con placebo que incluyó a aproximadamente 5000 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida, que estaban estabilizados después de un episodio reciente de descompensación cardíaca. El vasodilatador *vericiguat* redujo levemente la proporción de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca (27% frente al 30% en el grupo placebo), pero no redujo la mortalidad ni mejoró la calidad de vida. Estos datos se deben sopesar con los efectos adversos del *vericiguat*:

principalmente hipotensión, que ocasiona mareos, así como anemia y trastornos gastrointestinales.

VERQUVO - *vericiguat* en comprimidos

• **2,5 mg, 5 mg o 10 mg** de *vericiguat* por comprimido Bayer

■ **Vasodilatador; estimulador de la guanilato ciclasa soluble**

■ **Indicación:** “insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida, que están estabilizados después de un episodio de descompensación reciente que requirió tratamiento por vía intravenosa”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** una dosis por día con alimentos, junto con un tratamiento “optimizado” para la insuficiencia cardíaca. La dosis inicial de 2,5 mg por día se duplica aproximadamente cada dos semanas, hasta llegar a un máximo de 10 mg por día.

Comparar antes de decidir

En aproximadamente la mitad de los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca crónica, la fracción de eyección ventricular se “reduce”, es decir, está por debajo del 40% en una ecocardiografía. El tratamiento —que incluye un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueante del receptor 2 de angiotensina (BRA), un betabloqueante y, en algunos casos, un diurético— ha demostrado ser eficaz para reducir la incidencia del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y la mortalidad en estos pacientes. A pesar de recibir el tratamiento “optimizado”, los pacientes pueden padecer episodios de descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca que, en ocasiones, son mortales. Una vez que se ha estabilizado el estado del paciente, el tratamiento se basa en los mismos principios que antes de la descompensación [1,2].

¿Qué hay de nuevo?

El *vericiguat* estimula la guanilato ciclasa, una enzima involucrada en la síntesis del guanosín monofosfato cíclico (GMPc), un vasodilatador que participa en la contractilidad cardíaca. El *vericiguat* pertenece a la misma categoría farmacológica que el *riociguat*, que está autorizado desde mediados de la década de 2010 para tratar a algunos pacientes con hipertensión pulmonar [3,4].

El *vericiguat* ha sido autorizado en la UE para tratar a adultos con insuficiencia cardíaca sintomática y fracción de eyección reducida, que estén siendo estabilizados después de un episodio reciente de descompensación cardíaca [3,5]. En el tratamiento de este problema clínico, ¿previene el *vericiguat* las complicaciones clínicas de la enfermedad, como la descompensación cardíaca? ¿Reduce la mortalidad? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

Un ensayo clínico controlado con placebo con

aproximadamente 5000 pacientes. Los principales datos de las evaluaciones clínicas del *vericiguat* provienen de un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 5050 pacientes de entre 23 y 98 años (la mitad de los cuales tenían 69 años o más). Todos ellos tenían síntomas de insuficiencia cardíaca. Aproximadamente un 60% padecía insuficiencia cardíaca de clase II, según la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA), es decir, una leve limitación de la actividad física, pero con comodidad durante el reposo. Los demás tenían una limitación más acentuada de la actividad física (clase III). El promedio de fracción de eyección ventricular fue del 29%. Todos los pacientes habían experimentado un episodio reciente de descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca que ocasionó la hospitalización durante los seis meses previos a su inclusión en el estudio (84% de los pacientes) o la administración intravenosa de un diurético, sin hospitalización, durante los tres meses previos (16%). En la mitad de los pacientes, la descompensación había ocurrido durante el mes previo a su inscripción [3,5-7].

Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran *vericiguat* o un placebo, además de su tratamiento para la insuficiencia cardíaca. Aproximadamente un 91% de los pacientes estaban recibiendo al menos dos medicamentos para tratar la insuficiencia cardíaca: el 73% recibía un inhibidor ECA o BRA, y casi todos tomaban un betabloqueante [3,7].

No se redujo la mortalidad. Tras una mediana de seguimiento de 11 meses, la mortalidad fue de aproximadamente un 21%, sin diferencia entre los grupos [3,6,7].

El criterio principal de valoración estaba compuesto por la ocurrencia de los siguientes eventos: muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Se registró uno de estos episodios en aproximadamente un 36% de los pacientes en el grupo *vericiguat*, frente al 39% en el grupo placebo ($p=0,02$). La diferencia observada se debió principalmente a una incidencia más baja de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo *vericiguat*: aproximadamente un 27% de los pacientes, frente al 30% en el grupo placebo ($p=0,048$; diferencias estadísticamente significativas de acuerdo con el protocolo del ensayo clínico) [3,6,7].

La calidad de vida, que se evaluó usando dos escalas diferentes, pareció ser similar en ambos grupos [7].

Hipotensión sintomática. Es probable que el *vericiguat* tenga muchos de los mismos efectos adversos que el *riociguat*, la mayoría de los cuales se relacionan con la vasodilatación, a saber: hipotensión, cefalea, mareos, edema periférico y palpitaciones. También se puede prever que el *vericiguat*, al igual que el *riociguat*, provocará trastornos gastrointestinales (incluyendo náuseas y vómitos, diarrea y dispepsia), anemia, epistaxis y hemorragia pulmonar posiblemente mortal. Además, ya que la guanilato ciclasa y el GMPc participan en el metabolismo óseo, es probable que el *vericiguat* provoque trastornos óseos [4,7].

En el ensayo clínico controlado con placebo descrito arriba, se informó hipotensión sintomática —que, por ejemplo, ocasionó mareos— en el 9,1% de los pacientes en el grupo *vericiguat*, frente al 7,9% en el grupo placebo. El 4% de los pacientes en el grupo *vericiguat* padeció síncope, frente al 3,5% en el grupo placebo [7]. Debido al riesgo de hipotensión al inicio del tratamiento, la dosis diaria de *vericiguat* se va incrementando gradualmente durante un período de aproximadamente un mes. Si el paciente experimenta hipotensión sintomática, se debería considerar reducir temporalmente la dosis o suspender el *vericiguat* [3,8].

El uso simultáneo de otro vasodilatador, como el *sildenafil* —un inhibidor de la fosfodiesterasa 5— o un nitrato orgánico, aumenta el riesgo de hipotensión asociado al *vericiguat* [3,8].

Anemia y trastornos gastrointestinales. Otros eventos adversos observados más frecuentemente en el grupo *vericiguat* que en el grupo placebo incluyen anemia (se informó en el 9,6% de los pacientes, frente al 7,4% con el placebo), dispepsia (2,7% frente al 1,1%) y enfermedad por reflujo gastroesofágico (1,7% frente al 0,7%). La incidencia de trastornos óseos como osteoporosis u osteonecrosis no fue mayor con el *vericiguat* que con el placebo. Sin embargo, su uso clínico no ha sido tan prolongado para descartar este riesgo [3,7].

Es teratogénico en animales. En los estudios con animales, se observó la toxicidad embriofetal del *vericiguat*, incluyendo malformaciones cardiovasculares, anomalías genitales y mortalidad fetal al usar dosis más altas que las usadas en

humanos. No se tienen datos de su uso en mujeres embarazadas [3,7,8].

Por lo tanto, es mejor evitar el uso del *vericiguat* durante el embarazo, y las mujeres que pudieran quedar embarazadas deberían usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante un mes después de discontinuarlo [7-9].

Evaluaciones en otros sitios

Las organizaciones que evalúan las tecnologías relacionadas con la salud y otros equipos que trabajan independientemente de la industria farmacéutica han analizado los datos de las evaluaciones clínicas del *vericiguat* para tratar la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida después de un episodio de descompensación reciente. A continuación, reproducimos algunas de las conclusiones a las que llegaron.

Arznei-Telegramm (Alemania). “Añadir *vericiguat* al tratamiento de referencia reduce levemente la incidencia de la hospitalización por insuficiencia cardíaca en los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida que hayan padecido un episodio reciente de descompensación. El *vericiguat* no es eficaz para reducir la mortalidad y provoca trastornos gastrointestinales e hipotensión con mucha frecuencia. El *vericiguat* es costoso y solo se puede usar como último recurso para tratar a pacientes menores de 75 años que están estabilizados con el tratamiento de referencia y que hayan experimentado una descompensación recientemente” [10].

The Medical Letter (EE UU). “En los pacientes que padecían insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICF_{Er}) y que habían sido hospitalizados recientemente por insuficiencia cardíaca o que requirieron tratamiento ambulatorio con un diurético por vía intravenosa, añadir *vericiguat* (*Verquvo*) al tratamiento de referencia redujo modestamente el riesgo de que se presentara un criterio de valoración compuesto: muerte por causas cardiovasculares o una primera hospitalización por insuficiencia cardíaca (...). Se necesitan datos sobre su eficacia a largo plazo” [11].

En la práctica

Los datos de un ensayo clínico ejecutado con aproximadamente 5000 pacientes no demostraron que el *vericiguat* reduzca la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida, que estaban estabilizados después de un episodio reciente de descompensación cardíaca. Se observó un descenso de la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca, pero no hubo ninguna mejora en la calidad de vida. Al sopesarlo con sus efectos adversos (hipotensión con consecuencias posiblemente graves, así como anemia y trastornos gastrointestinales), el *vericiguat* no constituye un avance terapéutico para estos pacientes.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Bayer Healthcare no nos proveyó documentación sobre su producto.

Revisión de la literatura hasta el 18 de octubre de 2022

1. Prescrire Rédaction “Insuffisance cardiaque aiguë avec dyspnée” *Premiers Choix Prescrire*, updated March 2021: 5 pages.
2. Borlaug BA et al. “Treatment and prognosis of heart failure with mid-range ejection fraction” *UpToDate*. www.uptodate.com accessed 19 October 2022: 29 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for *Verquvo*. EMEA/H/C/005319/0000” 20 May 2021: 150 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “*Riociguat*. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension with markedly restricted physical activity” *Prescrire Int* 2015; 24 (165): 265-266.
5. HAS - Commission de la Transparence “*Avis-Verquvo*” 16 February 2022: 32 pages.
6. Armstrong PW et al. “*Vericiguat* in patients with heart failure and reduced ejection fraction” *N Engl J Med* 2020; 382 (20): 1883-1893 + supplementary appendix: 46 pages.
7. US FDA - CDER “Application number 214377Orig1s000. Integrated review” 17 February 2021: 292 pages.
8. European Commission “*SmPC-Verquvo*” 16 July 2021.
9. US FDA “Full prescribing information-*Verquvo*” January 2021.
10. “*Vericiguat* (*Verquvo*): neues Wirkprinzip bei Herzinsuffizienz” *Arznei-Telegramm* 2022; 53 (3): 19-21.
11. “*Vericiguat* (*Verquvo*) for heart failure” *Med Lett Drugs Ther* 2021; 63 (1619): 36-37.

Resistencia Antimicrobiana

La OMS pone en marcha una red mundial para detectar y prevenir las amenazas de enfermedades infecciosas

OMS

Comunicado de prensa, 20 de mayo de 2023

<https://www.who.int/es/news/item/20-05-2023-who-launches-global-network-to--detect-and-prevent-infectious-disease-threats>

La OMS y sus asociados están poniendo en marcha una red mundial para ayudar a proteger a la población frente a las amenazas de las enfermedades infecciosas aprovechando las posibilidades que ofrece la genómica de los patógenos. La Red Internacional de Vigilancia de Patógenos (International Pathogen Surveillance Network IPSN) ofrecerá una plataforma para conectar a los países y regiones, mejorar los sistemas de recopilación y análisis de muestras, utilizar los datos resultantes para impulsar la toma de decisiones sobre salud pública y ampliar el alcance de esa información.

La genómica de los patógenos permite analizar el código genético de virus, bacterias y otros organismos causantes de enfermedades para saber hasta qué punto son infecciosos, en qué

medida son mortales y cuánto se propagan. Esta información puede ser utilizada por los científicos y los responsables de la salud pública dentro de un sistema más amplio de vigilancia de la morbilidad para identificar y rastrear enfermedades a fin de prevenir y responder a brotes, así como para desarrollar tratamientos y vacunas.

La IPSN, cuya secretaría es acogida por el Centro de Información de la OMS sobre Pandemias y Epidemias, reúne a expertos de todo el mundo que trabajan en la vanguardia de la genómica y el análisis de datos, y que proceden del ámbito gubernamental, fundaciones filantrópicas, organizaciones multilaterales, la sociedad civil, el mundo académico y el sector privado. Todos comparten un objetivo común: detectar y

responder a las amenazas que plantean las enfermedades antes de que se conviertan en epidemias y pandemias, y optimizar la vigilancia sistemática de la morbilidad.

«Esta nueva red tiene un objetivo ambicioso, pero también puede desempeñar un papel vital en la seguridad sanitaria, como es el de poner al alcance de todos los países la secuenciación y el análisis genómicos de patógenos para que los integren en su sistema de salud pública,» afirmó el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la OMS. «Como quedó tan claramente demostrado durante la pandemia de COVID-19, el mundo es más fuerte cuando permanece unido en la lucha contra las amenazas de salud comunes.»

La COVID-19 puso de relieve el papel fundamental que desempeña la genómica de los patógenos en la respuesta a las amenazas de pandemia. Si no se hubiera obtenido rápidamente la secuenciación del genoma del SARS-COV-2, las vacunas no habrían sido tan eficaces ni habrían estado disponibles con tanta celeridad. Tampoco se habrían identificado con tanta rapidez las nuevas variantes del virus que resultaron aún más transmisibles. La genómica es un elemento fundamental para lograr la eficacia de la preparación y respuesta frente a las epidemias y pandemias, además de un componente de la vigilancia en curso de una amplia variedad de enfermedades, desde las de transmisión alimentaria y la gripe hasta la tuberculosis y el VIH. Su uso en la vigilancia de la propagación de la farmacoresistencia del VIH, por ejemplo, ha dado lugar a regímenes antirretrovíricos que han salvado innumerables vidas.

«La colaboración de alcance global en la vigilancia genómica de los patógenos ha sido decisiva en la lucha conjunta de todo el mundo contra la COVID-19,» declaró el Dr. Rajiv J. Shah, Presidente de la Fundación Rockefeller. «A partir de esta experiencia, la IPSN crea una plataforma sólida con el objeto de que los asociados de todos los sectores y países compartan conocimientos, herramientas y prácticas a fin de garantizar el

carácter innovador y la solidez de la prevención y la respuesta frente a las pandemias en el futuro.»

A pesar de que recientemente los países han incrementado la capacidad genómica a consecuencia de la pandemia de COVID-19, muchos carecen todavía de sistemas eficaces para recopilar y analizar muestras, o para utilizar los datos resultantes para orientar las decisiones sobre salud pública. El intercambio de datos, las prácticas y las innovaciones son insuficientes para construir una arquitectura sólida de vigilancia de la salud a nivel mundial. Los mismos presupuestos que se incrementaron drásticamente durante la pandemia, permitiendo con ello el desarrollo rápido de capacidades, ahora se están recortando, incluso en los países más ricos.

«Argentina está profundamente comprometida con el desarrollo de su propia capacidad, y la de otros países, en materia de genómica de patógenos,» afirmó la Dra. Josefina Campos, Directora del Centro Nacional de Genómica y Bioinformática de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. Malbrán (Argentina). «Las enfermedades no respetan fronteras: la amenaza de enfermedad que afecta a un país también afecta a otros. Esperamos con gran interés poder colaborar con los miembros de la IPSN a fin de lograr nuestro objetivo común de prevenir enfermedades y salvar vidas.»

La IPSN abordará estos retos a través de una red mundial que conectará zonas geográficas y redes orientadas a enfermedades específicas con el objeto de construir un sistema de colaboración capaz de mejorar la detección, prevención y respuesta frente a las amenazas de enfermedades. Los miembros trabajarán juntos en grupos especializados centrándose en abordar retos específicos, y contarán con el apoyo financiero de la IPSN para ampliar la escala de las ideas y proyectos sobre genómica de patógenos. Conectando a los países, las regiones y las partes interesadas en general, la IPSN ayudará a aumentar las capacidades críticas, amplificar la voz de las regiones y países, y fortalecer sus prioridades.

La OMS esboza 40 prioridades de investigación sobre la resistencia a los antimicrobianos

(WHO outlines 40 research priorities on antimicrobial resistance)

OMS, 22 de junio de 2023

<https://www.who.int/news/item/22-06-2023-who-outlines-40-research-priorities-on-antimicrobial-resistance>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: RAM, resistencia antimicrobiana, prioridades de investigación en enfermedades infecciosas

La OMS ha publicado su primera agenda mundial de investigación [1] para que los científicos de alrededor del mundo aborden las prioridades más urgentes para la salud humana que ayuden a combatir la resistencia a los antimicrobianos (RAM). En ella se exponen 40 temas de investigación sobre las bacterias, hongos y el *Mycobacterium tuberculosis* farmacoresistentes, a los que hay que dar respuesta de aquí a 2030, en consonancia con los Objetivos de Desarrollo Sostenible.

La Agenda Mundial de Investigación de la OMS sobre la RAM en la salud humana catalizará la innovación y la investigación sobre su aplicación, abarcando temas de epidemiología, las carga para la salud y los impulsores de la RAM, así como las

estrategias específicas para cada contexto que sean rentables para prevenir las infecciones y la aparición de resistencias.

También implicará el descubrimiento de nuevas pruebas diagnósticas y regímenes de tratamiento mejorados, la identificación de métodos rentables para recopilar datos y traducirlos en políticas, así como estrategias para aplicar las intervenciones actuales en entornos con recursos limitados de forma más eficiente. En última instancia, los datos generados servirán de base para las políticas e intervenciones destinadas a reforzar la respuesta a la resistencia a los antimicrobianos, especialmente en los países de ingresos bajos y medios.

"La resistencia a los antimicrobianos representa un reto urgente para la salud pública y la economía, y la investigación de buena calidad es una parte vital de la respuesta. Esta agenda de

investigación es una herramienta crucial para que los investigadores y financiadores prioricen las preguntas de investigación y generen, rápida y eficientemente, evidencia que informe las políticas para ayudar a preservar a los antimicrobianos y salvar vidas y medios de subsistencia", dijo la Dra. Hanan Balkhy, Subdirectora General de la OMS para la RAM. "Esta primera agenda de investigación de la OMS ofrece a los investigadores y financiadores de todo el mundo, interesados en las RAM, los temas más importantes en los que se pueden centrar, que ofrecen la mejor oportunidad de combatir las RAM", añadió la Dra. Silvia Bertagnolio, Jefa de Unidad de la División de la RAM de la OMS.

La agenda de investigación se elaboró a partir de una revisión de más de 3.000 documentos relevantes publicados en la última década. La revisión identificó 2.000 preguntas sin respuesta o con lagunas de conocimiento, que un amplio grupo de expertos en RAM consolidó y priorizó para concluir con los 40 temas de investigación más cruciales. Aquí puede consultar un resumen del informe de las prioridades de investigación (<https://www.who.int/publications/m/item/global-research-agenda-for-antimicrobial-resistance-in-human-health>).

Factores de la cadena de suministro y gestión de antimicrobianos (*Supply-chain factors and antimicrobial stewardship*)

Kamere N, Rutter V, Munkombwe D et al.

Bull World Health Organ. 2023;101(6):403-411. doi: 10.2471/BLT.22.288650.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10225941/> (de libre acceso en inglés)

Resumen

Unas cadenas de suministro eficientes y seguras son vitales para la eficacia de los servicios sanitarios en todo el mundo. En los países de ingresos bajos y medios, la accesibilidad, asequibilidad y disponibilidad de los medicamentos esenciales, incluidos los antimicrobianos, sigue siendo un reto.

Con frecuencia, las cadenas de suministro ineficaces provocan escasez de antimicrobianos, lo que conlleva un uso inadecuado de agentes alternativos y aumenta el riesgo de resistencia a los antimicrobianos. La escasez, sumada a la inseguridad de las cadenas de suministro, también favorece la infiltración de medicamentos de calidad inferior y adulterados, lo que conduce a un tratamiento subóptimo y fomenta aún más la resistencia a los antimicrobianos. Abordar los problemas de la cadena de suministro de antimicrobianos se debería considerar un componente clave de los programas de administración de antimicrobianos.

Hemos explorado la relación entre las cadenas de suministro de medicamentos y el uso de antimicrobianos en siete países seleccionados: Kenia, Malawi, Nigeria, Sierra Leona, Uganda, República Unida de Tanzania y Zambia. Exploramos las

Las RAM se producen cuando las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos cambian con el tiempo y dejan de responder a los antimicrobianos, lo que dificulta el tratamiento de las infecciones y aumenta el riesgo de propagación de la enfermedad, de enfermedades graves y de muerte.

Como resultado, los medicamentos antimicrobianos se vuelven ineficaces y las infecciones persisten en el organismo, aumentando el riesgo de transmisión a otras personas. La RAM sigue siendo una de las principales amenazas para la salud pública a las que se enfrenta la humanidad y se asoció con la muerte de cerca de 5 millones de personas en todo el mundo en 2019. Es importante destacar que también es una amenaza para la economía mundial, con impacto en el comercio internacional, la atención médica y la productividad. Si no se toman medidas, en 2050, la RAM podría costar a la economía mundial US\$100 billones.

Referencia

1. OMS. Global research agenda for antimicrobial resistance in human health. Policy brief 22 June 2023
<https://www.who.int/publications/m/item/global-research-agenda-for-antimicrobial-resistance-in-human-health>

estructuras de los sistemas de suministro de medicamentos de los países, los documentos de política nacional sobre la cadena de suministro de medicamentos y los informes de estudios globales. Nuestro objetivo era desarrollar estrategias basadas en evidencias para mejorar la eficacia y la eficiencia de las cadenas de suministro de medicamentos en apoyo de los esfuerzos de administración antimicrobiana.

Una mejor gestión de las cadenas de suministro de medicamentos implica la selección racional, la cuantificación, la previsión, la adquisición, el almacenamiento, la distribución, el uso y la gestión de las existencias de antimicrobianos. Entre las consideraciones importantes sobre la cadena de suministro se incluyen las redes de adquisición mancomunada para garantizar precios coherentes de antimicrobianos de calidad garantizada y una mejor utilización de los recursos e intercambio de información entre las partes interesadas pertinentes.

Proponemos recomendaciones adaptables para integrar las cadenas de suministro de medicamentos como parte esencial de los programas de administración de antimicrobianos, con una llamada a la acción a nivel local, regional y nacional en los países de ingresos bajos y medios.

Impulsores mundiales de la resistencia a los antimicrobianos: estudio ecológico a nivel nacional en la interfaz hombre-animal

(Global antimicrobial-resistance drivers: an ecological country-level study at the human-animal interface)

Allel K, Day L, Hamilton A, Lin L, Furuya-Kanamori L, Moore CE, Van Boeckel T, Laxminarayan R, Yakob L.
Lancet Planet Health. 2023 Apr;7(4):e291-e303. doi: 10.1016/S2542-5196(23)00026-8. (De libre acceso en inglés).
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: acceso a antibióticos, RAM, consumo de antibióticos por animales, consumo de antibióticos por humano, One Health, Una Salud

Resumen

Antecedentes: la resistencia a los antimicrobianos (RAM) es un reto apremiante, holístico y multisectorial al que se enfrenta la salud mundial contemporánea. En este estudio se evaluaron las asociaciones entre los indicadores socioeconómicos, antropogénicos y ambientales y las tasas nacionales de RAM en los seres humanos y los animales destinados a la producción de alimentos.

Métodos: En este estudio de modelización, obtuvimos datos sobre la resistencia a los antimicrobianos —como el *Acinetobacter baumannii* y la *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos, la *Escherichia coli* y la *Klebsiella pneumoniae* resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, el *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina y el *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina— en seres humanos y animales productores de alimentos a partir de fuentes de acceso público, como la OMS, el Banco Mundial y el Center for Disease Dynamics Economics and Policy. La resistencia a los antimicrobianos en animales productores de alimentos presentó una prevalencia combinada de exposición a la resistencia a los antimicrobianos en reses, cerdos y pollos. Se utilizaron modelos de regresión beta multivariable, para determinar la asociación ajustada entre las tasas de resistencia a los antimicrobianos en humanos y animales productores de alimentos, así como una serie de indicadores ecológicos a nivel nacional. Las tasas de resistencia a los antimicrobianos en humanos se clasificaron según la lista de patógenos prioritarios de la OMS y los pares antibiótico-bacteria.

Resultados: Se identificaron asociaciones significativas entre el consumo de antimicrobianos para animales y la resistencia a los antimicrobianos en animales productores de alimentos (OR 1,05 [IC 95% 1,01-1,10]; $p=0,013$), y entre el consumo de antimicrobianos para humanos y la resistencia a los antimicrobianos, específicamente en los patógenos de prioridad crítica de la OMS (1,06 [1-00-1,12]; $p=0,035$) y de alta prioridad (1,22 [1,09-1,37]; $p<0,0001$). También se encontraron asociaciones bidireccionales: el consumo de antibióticos para animales se relacionó positivamente con la resistencia en patógenos humanos de prioridad crítica (1,07 [1,01-1,13]; $p=0,020$) y el consumo de antibióticos para humanos se relacionó positivamente con la resistencia a los antimicrobianos en animales (1,05 [1,01-1,09]; $p=0,010$). El *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenémicos, la *Escherichia coli* resistente a las cefalosporinas de tercera generación y el *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina mostraron asociaciones significativas con el consumo de antibióticos en animales. Los análisis también sugirieron que la socioeconomía, incluida la gobernanza, desempeña un papel importante en las tasas de resistencia a los antimicrobianos en humanos y animales.

Interpretación: La reducción de las tasas de consumo de antibióticos por sí sola no será suficiente para combatir la creciente prevalencia mundial de la resistencia a los antimicrobianos. Los métodos de control deben centrarse en combatir la pobreza y prevenir la transmisión de la resistencia a los antimicrobianos en los distintos ámbitos de "Una sola salud" (One Health), considerando al mismo tiempo los factores de riesgo específicos de cada ámbito. Las prioridades más urgentes son equiparar los sistemas de vigilancia de ganado a los que informan sobre la resistencia a los antimicrobianos en humanos y reforzar todos los esfuerzos de vigilancia, especialmente en los países de ingresos bajos y medios.

Investigación operativa para el abordaje de la resistencia a los antimicrobianos

OPS

Rev Panam Salud Publica 19 de abril de 2023

<https://www.paho.org/journal/es/numeros-especiales/investigacion-operativa-para-abordaje-resistencia-antimicrobianos>

Resistencia a los antimicrobianos

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una amenaza para la salud pública impulsada por el uso inapropiado e innecesario de antibióticos en la salud humana, la salud animal (tratamiento de infecciones, profilaxis y promoción de crecimiento en producción pecuaria) y la agricultura, y su diseminación en el ambiente. En 2019, 4,95 millones de muertes en el mundo estuvieron relacionadas con bacterias multirresistentes, de las cuales 1,27 millones fueron atribuibles directamente a la RAM. En América Latina y el Caribe se relacionaron con la RAM 338 000 muertes y 84 300 se atribuyeron a esta. Se estima que las pérdidas económicas generadas por este problema ascenderán a los 100 mil millones de dólares para el año 2050.

En este contexto, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), y el Programa Especial de Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR) de la Organización Mundial de la Salud otorgaron 11 becas para el desarrollo de la iniciativa de investigación operativa y estructurada (SORT IT, siglas en inglés) enfocada en el abordaje de la resistencia a los antimicrobianos en Colombia y Ecuador. Entre julio de 2021 y septiembre de 2022 se llevó a cabo un curso virtual con el objetivo de construir capacidad de investigación operativa en la región para fortalecer los sistemas de salud y la toma de decisiones basadas en la evidencia, abordar el surgimiento y la propagación de la RAM, y mitigar su impacto en la salud en países de bajos y medianos recursos. Los investigadores se enfocaron en prioridades regionales como la prevención y el control de infecciones; la vigilancia del uso, el consumo y la

resistencia a los antimicrobianos en la salud humana y animal; y la resistencia a los antimicrobianos en el ambiente.

En este suplemento de la Revista Panamericana de Salud Pública se presentan artículos de investigación operativa sobre epidemiología, caracterización de microorganismos multirresistentes y vigilancia en salud pública bajo el concepto de Una Salud con el fin de generar evidencia para fortalecer las acciones y planes de respuesta a la RAM en Colombia y Ecuador.

Estos son algunos de los artículos incluidos en el suplemento de la Revista Panamericana:

1. Nivel avanzado de prevención y control de infecciones en hospitales de Colombia en el 2021

Corredor et al.

Objetivo. El objetivo de este estudio es determinar el desempeño de los programas de prevención y control de infecciones (PCI) en relación con ocho componentes básicos en hospitales de nivel 2 y 3 de todas las provincias de Colombia.

Métodos. En este estudio transversal se emplearon datos de autoevaluación del desempeño de los programas de PCI informados voluntariamente al Ministerio de Salud y Protección Social por parte de los hospitales durante el 2021. Cada uno de los ocho componentes básicos de la lista de verificación de la Organización Mundial de la Salud incluidos en el Marco de evaluación de prevención y control de infecciones al nivel de establecimientos de atención de salud recibe una puntuación máxima de 100, y la puntuación general del desempeño del programa es la suma de las puntuaciones de estos componentes. Este desempeño se califica según la puntuación general como inadecuado (0-200), básico (201-400), intermedio (401-600) o avanzado (601-800).

Resultados. De los 441 hospitales de nivel 2 y nivel 3, 267 (61%) informaron datos sobre su desempeño. La mediana (rango intercuartil [IQR]) de la puntuación general fue de 672 (IQR: 578-715). De los 267 hospitales que proporcionaron información, 187 (70%) alcanzaron el nivel avanzado. La mediana de la puntuación general fue significativamente mayor en los hospitales privados (690, IQR: 598-725) que en los hospitales públicos (629, IQR: 538-683) ($p < 0,001$). En el caso de los componentes básicos, las puntuaciones más altas fueron para la categoría que evalúa las directrices de PCI (puntuación mediana: 97,5) y más bajas para la categoría que evalúa la carga de trabajo, la dotación de personal y la ocupación de camas (puntuación mediana: 70). La mediana de las puntuaciones generales de PCI varió entre las provincias ($p < 0,001$).

Conclusiones. Esta evaluación a nivel nacional mostró que el 70% de los hospitales encuestados lograron un nivel avanzado autoinformado del desempeño en cuanto a la PCI, lo que refleja el progreso en fortalecimiento de la resiliencia del sistema de salud. Dado que solo participó el 61% de los hospitales que reunían las condiciones, el siguiente paso importante es garantizar la participación de todos los hospitales en futuras evaluaciones.

2. Adherencia a las directrices sobre el uso de amoxicilina para el tratamiento ambulatorio de la neumonía en menores de 5 años, Colombia, 2017-2019

Moyano Ariza et al.

Objetivos. Determinar el nivel de adherencia a las directrices clínicas al momento de prescribir amoxicilina a menores de 5 años con neumonía en entornos de atención ambulatoria en Colombia entre el 2017 y el 2019, así como evaluar los factores asociados con la adherencia.

Métodos. Este fue un estudio transversal de datos secundarios de la base de datos del Sistema Integral de Información de la Protección Social de Colombia. La adherencia se definió como la prescripción de amoxicilina por vía oral para las neumonías bacterianas y no especificadas, y la ausencia de prescripción para las neumonías virales. Las variables examinadas incluyeron: edad (< 1 año, 1 a 4 años); sexo; causa de la neumonía (bacteriana, viral, no especificada); región (andina, amazónica, Pacífico, Caribe, insular, Orinoco); y mecanismo de pago (sin autorización previa, capitación, pago directo, pago por caso, pago por evento).

Resultados. De 215 925 casos de neumonía adquirida en la comunidad notificados durante el período 2017-2019, el 64,8% correspondieron a la región andina, el 73,9% a neumonía bacteriana y el 1,8% a neumonía viral. Se observó la adherencia a las directrices en el 5,8% de los casos: esta cifra fue más alta para la población infantil diagnosticada con neumonía viral (86,0%) que para la diagnosticada con neumonía bacteriana (2,0%). En el caso de la población infantil diagnosticada con neumonía bacteriana, al 9,4% se le recetó algún antibiótico. La proporción de población infantil cubierta por pagos capitados (22,3%) que recibió un tratamiento en consonancia con las directrices fue mayor que la de la población cubierta por pagos por evento (1,3%).

Conclusiones. En este primer estudio de Colombia, la adherencia a las directrices sobre el tratamiento ambulatorio de la población infantil con neumonía bacteriana fue bajo, en tanto que resultó superior en el caso de la neumonía viral. Se necesitan más estudios cualitativos para indagar sobre los motivos de esta falta de adherencia y las razones por las cuales la neumonía bacteriana fue la etiología notificada con mayor frecuencia.

3. Infecciones del torrente sanguíneo y resistencia a los antibióticos en un hospital regional en Colombia, 2019-2021

Saavedra et al.

Objetivos. Evaluar la sensibilidad a los antibióticos de las bacterias incluidas en la lista prioritaria de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*) en hemocultivos en el Hospital Regional de la Orinoquía en Colombia.

Métodos. Se trata de un estudio transversal que empleó datos rutinarios de laboratorio del período comprendido entre los años 2019 y 2021. Se examinaron datos de muestras de sangre de pacientes con presunción clínica de infección del torrente sanguíneo. Se determinó el número total de hemocultivos realizados y la proporción cultivos con resultados, las

características de los pacientes con bacterias prioritarias, así como el tipo de bacterias aisladas y los patrones de resistencia a los antibióticos.

Resultados. De 25 469 hemocultivos realizados, se aislaron bacterias en 1628 (6%); 774 (48%) con agentes patógenos prioritarios de la OMS. La mayoría de las cepas bacterianas prioritarias aisladas (558; 72%) eran gramnegativas y 216 (28%), organismos grampositivos. La mayoría de los pacientes con bacterias prioritarias (666; 86%) fueron hospitalizados en salas distintas de la unidad de cuidados intensivos, 427 (55%) eran varones y 321 (42%) tenían 60 años o más. De las 216 bacterias grampositivas aisladas, 205 (95%) eran *Staphylococcus aureus*. De las 558 bacterias prioritarias gramnegativas aisladas, las tres más comunes fueron *Escherichia coli* (34%), *Klebsiella pneumoniae* (28%) y *Acinetobacter baumannii* (20%). La mayor resistencia de *Staphylococcus aureus* fue a la oxacilina (41%). Entre las bacterias gramnegativas, la resistencia a los antibióticos varió del 4% (amikacina) al 72% (ampicilina).

Conclusiones. El aislamiento de bacterias en los hemocultivos fue bajo y podría mejorarse. Se encontraron bacterias de la lista prioritaria de la OMS en todas las salas del hospital, por lo que es necesario aplicar rigurosas normas de prevención y control de infecciones y realizar una vigilancia continua de la resistencia a los antibióticos.

4. Características epidemiológicas de la resistencia antimicrobiana en cepas bacterianas aisladas en pacientes de servicios hospitalarios y ambulatorios de Ecuador, 2018

Satán et al.

Objetivo. Comparar las características epidemiológicas de la resistencia a los antimicrobianos en cepas bacterianas aisladas de muestras de pacientes de servicios hospitalarios y ambulatorios en Ecuador.

Métodos. Se realizó un análisis secundario de los datos sobre cepas bacterianas aisladas en muestras de pacientes de servicios hospitalarios y ambulatorios. Se recogieron los datos de la base de datos nacional del 2018 para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos del Centro de Referencia Nacional para la Resistencia a los Antimicrobianos. Las variables incluidas fueron: edad, sexo, entorno hospitalario frente a entorno ambulatorio, tipo de muestra, especies bacterianas detectadas, patrón de resistencia a los antibióticos y zona geográfica.

Resultados. En el estudio se incluyeron datos de 57 305 cepas aislamientos bacterianos: 48,8% fueron de pacientes hospitalizados, 55,7% fueron de mujeres y 60,1% fueron de pacientes mayores de 45 años. La orina (42,9%) y la sangre (12,4%) fueron las muestras clínicas más comunes. En general, 77,1% de las cepas bacterianas aisladas fueron gramnegativas (83% y 71% en pacientes de servicios ambulatorios y hospitalarios, respectivamente). Las especies grampositivas y gramnegativas más comunes fueron *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, respectivamente. Los niveles de resistencia a los antimicrobianos fueron elevados (hasta 80% en el caso de algunos fármacos antimicrobianos) y fueron más elevados en los pacientes de servicios hospitalarios en comparación con los pacientes de servicios ambulatorios. Se encontró que una variedad de carbapenemasas confiere resistencia a los

carbapenémicos (antibióticos de último recurso) en bacterias gramnegativas.

Conclusiones. Los resultados del estudio proporcionan una línea de base importante sobre la resistencia a los antimicrobianos en Ecuador, que permitirá el fortalecimiento de las directrices del sistema de vigilancia, la creación de políticas públicas para la estandarización de los métodos de laboratorio, una adecuada gestión de la información y la elaboración de orientaciones de tratamiento empírico basadas en las características epidemiológicas locales.

5. Resistencia antibiótica y consumo de antibióticos antes y durante la pandemia de COVID-19 en el Valle del Cauca, Colombia

Hurtado et al.

Objetivo. Evaluar los cambios en la resistencia a los antibióticos de ocho de las combinaciones de fármacos y agentes patógenos incluidos en la lista prioritaria de la Organización Mundial de la Salud y el consumo de seis antibióticos (ceftriaxona, cefepima, piperacilina/tazobactam, meropenem, ciprofloxacina, vancomicina) antes de la pandemia de COVID-19 (de marzo del 2018 a julio del 2019) y durante la pandemia (de marzo del 2020 a julio del 2021) en 31 hospitales del Valle del Cauca (Colombia).

Métodos. En este estudio se analiza el antes y el después empleando datos recopilados de forma rutinaria. Para el consumo de antibióticos, se compararon las dosis diarias definidas (DDD) por 100 días-cama.

Resultados. Hubo 23 405 cepas bacterianas aisladas prioritarias con datos sobre la resistencia a los antibióticos. El número total de cepas aisladas aumentó de 9 774 antes de la pandemia a 13 631 durante la pandemia. Si bien la resistencia disminuyó significativamente en las cuatro combinaciones seleccionadas de agentes patógenos y fármacos (*Klebsiella pneumoniae*, productora de betalactamasa de espectro extendido [BLEE], de 32% a 24%; *K. pneumoniae*, resistente a los carbapenémicos, de 4% a 2%; *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos, de 12% a 8%; *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos, de 23% a 9%), el nivel de resistencia de *Enterococcus faecium* a la vancomicina aumentó significativamente (de 42% a 57%). No hubo cambios en la resistencia en las tres combinaciones restantes (*Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina; *Escherichia coli*, productora de BLEE; *E. coli*, resistente a los carbapenémicos). El consumo de todos los antibióticos aumentó. Sin embargo, el consumo de meropenem disminuyó en los entornos de las unidades de cuidados intensivos (de 8,2 a 7,1 DDD por 100 días-cama).

Conclusiones. Aunque el consumo de antibióticos aumentó, se observó una disminución en la resistencia a los antibióticos de cuatro combinaciones de agentes patógenos y medicamentos durante la pandemia, que posiblemente se debió a un aumento en las infecciones adquiridas en la comunidad. Es necesario vigilar el aumento de la resistencia de *E. faecium* a la vancomicina. Los resultados de este estudio son esenciales para que sirvan de orientación en los programas de optimización del uso de los antibióticos en los entornos hospitalarios de Colombia y en contextos similares en otros lugares.

6. Consumo de antibióticos en hospitales de segundo y tercer nivel en Colombia: vigilancia nacional entre 2018 y 2020

Lopez et al.

Objetivo. Evaluar el cumplimiento de los hospitales de segundo y tercer nivel en la presentación mensual de información sobre el consumo de antibióticos en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública de Colombia (SIVIGILA-INS) y describir el consumo de antibióticos reportado en el período 2018-2020.

Métodos. Este estudio incluyó un análisis secundario de los datos del consumo de antibióticos reportado en SIVIGILA-INS. Se evaluó la frecuencia de los informes hospitalarios y se comparó con los informes esperados, desglosados por unidad de cuidados intensivos (UCI) y otros servicios distintos a la UCI, y por región geográfica. El consumo se expresó en dosis diaria definida (DDD) por 100 camas ocupadas para siete antibióticos.

Resultados. Más del 70% de los hospitales notificaron el consumo de antibióticos al menos una vez en cada uno de los tres

años (79% en la UCI y 71% en los servicios distintos a la UCI). De estos, el 59% de las UCI completaron los informes mensuales (12 informes en un año) entre el 2018 y el 2019, pero solo el 4% en el 2020. El 52% de los servicios distintos a la UCI completó los informes en el 2019 y el 2% en el 2020. En la mayoría de las regiones hubo una disminución general de la notificación en el 2020. El análisis del consumo de antibióticos mostró un aumento de piperacilina/tazobactam, ertapenem y cefepima del 2019 al 2020.

Conclusiones. Se encontraron disparidades en la coherencia y en la frecuencia de la presentación de informes. Es necesario destinar esfuerzos para mejorar el cumplimiento de la notificación mensual, que disminuyó en el 2020 posiblemente debido a la pandemia de COVID-19. La falta de cumplimiento en la presentación de los reportes y los problemas de calidad de los datos deben abordarse con los hospitales para facilitar la interpretación válida de las tendencias de consumo de antibióticos.

Amoxicilina y cefalosporinas de tercera generación. Nefrotoxicidad de la amoxicilina y de las cefalosporinas de tercera generación: Una revisión actualizada (*Nephrotoxicity of Amoxicillin and Third-Generation Cephalosporins: An Updated Review*).

Garnier AS, Drablier G, Briet M. et al.

Drug Saf 46, 715–724 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01316-1>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-023-01316-1#citeas>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: medicamentos nefrotóxicos, insuficiencia renal por medicamentos, precipitación intratubular del fármaco

La amoxicilina (AMX) y las cefalosporinas de tercera generación (CTG) tienen actividad bactericida de amplio espectro, por lo que se usan con frecuencia en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones. Se consideran relativamente seguras, pero recientemente han surgido varios informes sugestivos de que pueden ser bastante nefrotóxicas, especialmente la AMX.

Dada la importancia de la AMX y las CTG para la práctica clínica, utilizando la base de datos PubMed, hicimos una revisión de la literatura centrándonos específicamente en la nefrotoxicidad de estas moléculas. También revisamos brevemente la farmacología de AMX y CTG.

La nefrotoxicidad de AMX se puede deber a varios mecanismos fisiopatológicos, como una reacción de hipersensibilidad tipo IV,

anafilaxia o precipitación intratubular del fármaco y/o en el tracto urinario. En esta revisión, nos centramos en los dos efectos adversos renales más importantes de la AMX, a saber, la nefritis intersticial aguda y la nefropatía por cristales.

Resumimos el conocimiento disponible en términos de incidencia, patogenia, factores, características clínicas y diagnóstico. El objetivo de esta revisión también es subrayar la probable subestimación de la nefrotoxicidad por AMX y educar a los médicos sobre el aumento reciente de la incidencia y el pronóstico renal grave de la nefropatía por cristales. También sugerimos algunos elementos clave para la gestión de estas complicaciones, para evitar su uso inadecuado y limitar el riesgo de nefrotoxicidad. Si bien la lesión renal parece ser más rara con las CTG, se han informado varios patrones de nefrotoxicidad, como nefrolitiasis, anemia hemolítica inmunomediada o nefropatía intersticial aguda, que describimos en la segunda parte de esta revisión.

Evolución de las políticas de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos desde la perspectiva de la salud humana en Brasil: revisión exploratoria

Aguiar JN, Carvalho IPSF, Domingues RAS, Souto Maior MCL, Luiza VL, Barreto JOM, et al.

Rev Panam Salud Publica. 2023;47:e77. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.77> (de acceso libre en portugués)

Resumen

Objetivo. Determinar qué políticas de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos desde la perspectiva de la salud humana se han adoptado en Brasil y sistematizar su evolución histórica.

Método. Se hizo una revisión exploratoria según las directrices del Instituto Joana Briggs y de PRISMA. La búsqueda

bibliográfica se realizó en diciembre del 2020 en las bases de datos LILACS, PubMed y EMBASE. Se utilizaron los términos "antimicrobial resistance" AND "Brazil" y sinónimos. Se efectuó una investigación documental con los mismos términos en los sitios web del gobierno brasileño hasta diciembre del 2021. Se incluyeron estudios de todos los diseños, sin restricciones de idioma ni de fecha. Se excluyeron los documentos clínicos, revisiones y estudios epidemiológicos que no hicieran referencia

a las políticas de gestión de la resistencia a los antimicrobianos en Brasil. Para la recolección y el análisis de datos se establecieron categorías basadas en documentos de la Organización Mundial de la Salud.

Resultados. Desde antes de la creación del Sistema Único de Salud, Brasil tenía políticas de resistencia a los antimicrobianos, como el Programa Nacional de Inmunización y los programas de control de infecciones hospitalarias. A finales de las décadas de 1990 y 2000 se establecieron las primeras políticas específicas de resistencia a los antimicrobianos (redes y programas de vigilancia) y estrategias de educación. Entre ellas se destaca el

Plan de Acción Nacional de Prevención y Control de la Resistencia a los Antimicrobianos en el marco del enfoque de “Una salud” (PAN-BR) del 2018.

Conclusiones. A pesar de la larga historia de las políticas de resistencia a los antimicrobianos en Brasil, se encontraron lagunas, particularmente en el seguimiento del uso de antimicrobianos y la vigilancia de la resistencia a los mismos. El PAN-BR, primer documento gubernamental elaborado desde la perspectiva de “Una salud”, marca un hito en las políticas formuladas en Brasil.

Resistencia a antibióticos en patógenos causantes de sepsis en un hospital regional de Colombia

María Nayeli Ortega Villegas

Medscape, 5 de junio de 2023

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5910958>

De acuerdo a un estudio transversal descriptivo donde se evaluó la sensibilidad a antibióticos de las bacterias incluidas en la lista prioritaria de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en hemocultivos en el Hospital Regional de la Orinoquía en Colombia, se evidenció lo siguiente [1]:

- En todas las salas de hospital hay presencia de bacterias, principalmente gramnegativas, de la lista prioritaria de la OMS.
- Se describe una resistencia importante (41% de los cultivos obtenidos) de *Staphylococcus aureus* a [oxacilina](#).
- Para patógenos grampositivos no se encontró resistencia a [vancomicina](#) ni a [linezolid](#).
- En las bacterias gramnegativas la principal resistencia mostrada fue a [ampicilina](#) (67%) y la más baja a [amikacina](#) (4%).

¿Por qué es importante este estudio?

- La OMS considera que la [resistencia a antimicrobianos](#) es una de las diez principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad y que el uso indebido y excesivo de los antimicrobianos es el primer factor determinante de la aparición de patógenos farmacoresistentes, lo que compromete el tratamiento de infecciones [2].
- Se estima que la mortalidad de los pacientes con [sepsis](#) varía entre 15% y 30%. Debido a la amenaza a la vida que

representa esta infección, cuando hay sospecha debe ser tratada de inmediato con antibióticos de amplio espectro inicialmente mientras se obtienen resultados de cultivo para seleccionar el fármaco más adecuado, por lo que el uso racional de estos muchas veces depende del tiempo en la obtención de los resultados del cultivo.

- En el año 2015 la OMS introdujo el *Sistema Mundial de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos*, con el fin de monitorearla. Para muestras de sangre se recomienda vigilancia a seis patógenos prioritarios que incluyen las cuatro bacterias gramnegativas: *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella* spp y dos grampositivas: *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*.
- Este trabajo surge como respuesta a este llamado en un país de ingresos bajos donde los datos son bastante heterogéneos.

Puede leer el resto de este artículo en

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5910958>

Referencias

1. Saavedra JC, Fonseca D, Abrahamyan A, Thekkur P y cols. Bloodstream infections and antibiotic resistance at a regional hospital, Colombia, 2019-2021. Rev Panam Salud Publica. 19 Abr 2023. 47:e18. doi: 10.26633/RPSP.2023.18. PMID: 37082533. Fuente
2. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos. Publicado el 17 de noviembre de 2023. Consultado en versión electrónica.

EE UU. **Resistencia a los antibióticos: Las agencias federales han tomado medidas para combatir la amenaza, se requieren más** (*Antibiotic Resistance: Federal Agencies Have Taken Steps to Combat the Threat, but Additional Actions Needed*)

GAO-23-106776, 28 de abril de 2023

<https://www.gao.gov/products/gao-23-106776>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: diagnóstico de enfermedades infecciosas, plan para prevenir la resistencia antimicrobiana, infecciones intratables, GAO

Datos de interés

Las infecciones resistentes a los antibióticos pueden ser difíciles o imposibles de tratar. Este testimonio se refiere a nuestro trabajo sobre los esfuerzos federales para hacer frente a los siguientes desafíos:

Vigilancia- el CDC no tiene suficientes datos sobre las infecciones resistentes a los antibióticos que se presentan en los establecimientos de salud

Pruebas diagnósticas -Se necesitan más estudios para ayudar a desarrollar y promover el uso de pruebas de laboratorio para diagnosticar la resistencia

Tratamientos nuevos: el plan de desarrollo de antibióticos nuevos es insuficiente, y no está plenamente incentivado a nivel federal.

Uso de antibióticos: los requisitos federales sobre el uso de antibióticos sólo se aplican en los hospitales y residencias de ancianos.

También describimos las acciones que las agencias federales han tomado para abordar nuestras recomendaciones previas.

Lo que la GAO encontró

Las infecciones bacterianas son cada vez más difíciles de tratar, y a veces es imposible tratarlas, porque algunas se han vuelto resistentes a los antibióticos. Sin embargo, se desconoce la magnitud exacta de este problema. En marzo de 2020, la GAO encontró que el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) había avanzado en ampliar la vigilancia de las infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos, pero enfrentaba problemas con los datos y otros desafíos. Por ejemplo, se estima que, para monitorear las infecciones por gonorrea resistentes, el HHS sólo rastreó de 1 a 2% de todos los casos ocurridos en EE UU, y sólo en los hombres.

Las agencias federales han tomado medidas para avanzar en el desarrollo y uso de pruebas de laboratorio para diagnosticar infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos, pero estos esfuerzos tienen limitaciones. Según los expertos y funcionarios de la agencia, se necesitan más estudios para fomentar el uso de estas pruebas. Sin información para orientar el uso de las pruebas, los médicos podrían tener dificultades para seleccionar los tratamientos adecuados para sus pacientes.

Los expertos advierten que la cartera de antibióticos en desarrollo es insuficiente para hacer frente a la amenaza de la resistencia. Varios retos impiden el desarrollo de tratamientos nuevos para las infecciones resistentes, en particular el hecho de que el retorno a la inversión es inadecuado para atraer el interés de las empresas farmacéuticas. La GAO descubrió en marzo de 2020 que el HHS no había desarrollado una estrategia para fortalecer los incentivos para el desarrollo de tratamientos

nuevos, y que el HHS también podría tener que solicitar autoridad y recursos para crear e implementar ciertos tipos de incentivos.

El HHS ha empezado a tomar medidas para ejecutar seis de las ocho recomendaciones que la GAO hizo en marzo de 2020. Por ejemplo, ha iniciado el proceso para elaborar una estrategia para incentivar el desarrollo de tratamientos nuevos. Sin embargo, aún queda trabajo por hacer. El HHS aún debe tomar medidas adicionales o finalizar esfuerzos para abordar los desafíos que la GAO identificó en relación con la vigilancia, las pruebas diagnósticas y los tratamientos.

Por qué la GAO realizó este estudio

La preocupación por las crecientes tasas de resistencia a los antibióticos llevó al gobierno federal a crear el Plan de Acción Nacional para Combatir las Bacterias Resistentes a los Antibióticos en 2015, y nuevamente en 2020. El plan instó a las agencias federales a fortalecer la vigilancia, avanzar en el desarrollo de pruebas diagnósticas y antibióticos nuevos, y frenar la aparición de bacterias resistentes, entre otras cosas.

Este testimonio resume el informe de marzo de 2020 de la GAO sobre los esfuerzos y desafíos federales relacionados con (1) la vigilancia de la resistencia a los antibióticos, (2) las pruebas diagnósticas para identificar infecciones resistentes y (3) el desarrollo de tratamientos para infecciones resistentes, entre otros. También destaca las recomendaciones que la GAO hizo en ese informe e incluye información sobre los avances de la agencia en su implementación. Para ese informe, la GAO revisó la literatura y los documentos de la agencia; entrevistó a funcionarios de la agencia y de la industria de la salud, la industria farmacéutica y otras partes interesadas; y celebró una reunión de expertos internacionales y estadounidenses para obtener sus puntos de vista.

Recomendaciones

La GAO formuló ocho recomendaciones en su informe de marzo de 2020. El HHS aceptó siete de las recomendaciones en 2020. No estuvo de acuerdo con la recomendación de desarrollar una estrategia sobre incentivos. Sin embargo, ha empezado a tomar medidas para aplicar esta recomendación y otras cinco. El HHS no ha dado pasos significativos en las dos recomendaciones restantes. La GAO seguirá supervisando los avances del HHS.

Puede leer el informe completo en inglés en <https://www.gao.gov/assets/gao-23-106776.pdf>

Europa. Uso prudente de los antibióticos y más investigación para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos

(Prudent use of antibiotics and more research needed to fight antimicrobial resistance)

Parlamento Europeo

Comunicado de prensa, 1 de junio de 2023

<https://www.europarl.europa.eu/news/en/press-room/20230524IPR91916/prudent-use-of-antibiotics-and-more-research-needed-to-fight-amr>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: plan europeo para prevenir RAM, resistencia antimicrobiana en Europa, muertes por resistencia a los antimicrobianos

- Los países de la UE elaborarán estrategias nacionales contra la resistencia a los antimicrobianos (RAM)

- Impulsarán la innovación y mejorarán la coordinación para hacer frente a la escasez de medicamentos
- Si las medidas recomendadas resultan insuficientes, se necesitará más legislación
- La resistencia a los antimicrobianos es una de las tres amenazas para la salud que se consideran prioritarias en la UE
- El Parlamento aprobó el jueves sus recomendaciones para que la UE dé una respuesta coordinada a las amenazas a la salud que plantea la resistencia a los antimicrobianos.

En una resolución aprobada con 525 votos a favor, dos en contra y 33 abstenciones, los eurodiputados afirman que el éxito de la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos (RAM) requiere el uso prudente de los antibióticos, por los humanos y los animales, buenas medidas de prevención y control de infecciones, y más investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos y alternativas a los antimicrobianos.

Los eurodiputados también señalaron que, si las medidas recomendadas a los Estados miembros resultan insuficientes, se requerirán nuevas medidas legislativas a nivel de la UE.

Medidas nacionales para prevenir, monitorear y reducir la propagación de la RAM

El texto pide a los países de la UE que establezcan, apliquen y actualicen periódicamente (al menos cada dos años) "planes de acción nacionales" contra la RAM, como prioridad para sus sistemas de salud nacionales.

Para apoyar el uso prudente de los antimicrobianos en la salud humana, los diputados quieren mejorar la recogida de datos, incluyendo los datos en tiempo real, tanto sobre la RAM como sobre el consumo de antimicrobianos. También piden a la Comisión que establezca una base de datos a nivel de la UE.

Consumo de antimicrobianos

Los eurodiputados, aunque están de acuerdo con el objetivo propuesto por la Comisión de reducir el consumo total de antibióticos por los humanos en un 20% para el 2030 en la UE, insisten en que las medidas nacionales también deben garantizar que al menos el 70% de los antibióticos consumidos pertenezcan al "grupo de acceso", tal y como se define en la clasificación AWaRe de la OMS (antibióticos que son eficaces contra una amplia gama de patógenos frecuentes y que a la vez muestran un menor potencial de generar resistencia. Ver <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>).

Apoyo a la investigación y prevención de la escasez de medicamentos

La resolución pide a los Estados miembros y a la Comisión que apoyen la puesta en común de los datos de investigación y la innovación tecnológica para detectar, prevenir y tratar las infecciones en humanos por patógenos resistentes a los antimicrobianos. En este contexto, los eurodiputados afirman que la creación de una asociación europea debería implicar a todas las partes interesadas (industria, organizaciones de pacientes, mundo académico) y ser accesible a las PYME.

Subrayan la importancia de coordinar las iniciativas nacionales en materia de fabricación, adquisición y almacenamiento, con el fin de prevenir la escasez de medicamentos y mejorar significativamente la continuidad del suministro de antimicrobianos y otras contramedidas contra la RAM en la UE

Próximos pasos

Se espera que los Estados miembros adopten la propuesta de la Comisión para que el Consejo emita una recomendación sobre la lucha contra la RAM a mediados de junio.

Antecedentes

El 26 de abril de 2023, la Comisión propuso una recomendación al Consejo consistente en intensificar las acciones de la UE en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos a través de la estrategia de "Una sola salud" [1], como parte de la reforma de la legislación farmacéutica de la UE [2].

En 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la RAM como una de las 10 principales amenazas mundiales para la salud pública [3] que enfrenta la humanidad. En julio de 2022, la Comisión identificó la RAM como una de las tres amenazas prioritarias para la salud. Cada año, las bacterias resistentes a los antibióticos causan más de 670.000 infecciones y aproximadamente 33.000 personas mueren como consecuencia directa en la UE/Espacio Económico Europeo [4].

Al adoptar esta resolución, el Parlamento responde a las expectativas de los ciudadanos de asegurar que todos los europeos tengan acceso a alimentos sanos y a un estilo de vida saludable y de garantizar su acceso igualitario a la salud, tal y como se expresa en las propuestas 7 (1), 7(5) y 10(1) de las conclusiones de la Conferencia sobre el Futuro de Europa [5].

Referencias

1. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52023DC0191>
2. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en
3. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
4. WHO. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf>
5. Conference on the Future of Europe, report on the final outcome, mayo 2022. https://conference-delegation.europarl.europa.eu/cmsdata/267078/Report_EN.pdf

Nota de Salud y Fármacos. La ONU calcula que para 2050 la resistencia a los antimicrobianos podría provocar hasta 10 millones de muertes al año en todo el mundo.

A pesar de la creciente amenaza, las grandes farmacéuticas se han retirado en gran medida de este campo, en el que muchos antibióticos nuevos en desarrollo fracasan, mientras que los que se aprueban se deben utilizar con moderación para preservar su eficacia y frenar el desarrollo de nuevas resistencias.

La OMS ha calificado la cartera clínica de nuevos antimicrobianos como "seca", añadiendo que en 2019 solo había 32 antibióticos en desarrollo clínico para abordar los que considera son patógenos prioritarios. La industria ha puesto en marcha un puñado de esfuerzos para abordar el problema,

incluyendo el Fondo de Acción RAM (AMR Action Fund), que está respaldado por una larga lista de fabricantes de medicamentos y realizó sus primeras inversiones el año pasado.

Lucha contra la resistencia a los antimicrobianos: el Consejo adopta una Recomendación

Consejo Europeo, 13 de junio de 2023

<https://www.consilium.europa.eu/es/press/press-releases/2023/06/13/tackling-antimicrobial-resistance-council-adopts-recommendation/>

El Consejo ha adoptado hoy una Recomendación encaminada a intensificar las medidas de la UE para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos (RAM) en los ámbitos de la salud humana, la salud animal y el medio ambiente.

No podemos permitirnos ignorar la amenaza mortal que constituyen para la salud humana los microorganismos resistentes a los medicamentos. La lucha contra la resistencia a los antimicrobianos ha sido para la Presidencia sueca una prioridad clave, y la Recomendación adoptada hoy proporciona a los países de la UE las herramientas necesarias para supervisar y reducir el consumo de antimicrobianos.

La Recomendación emplea para la resistencia a los antimicrobianos el concepto «Una sola salud», basado en el hecho de que la salud de las personas, la de los animales y la del medio ambiente están intrínsecamente vinculadas, y de que la RAM solo puede superarse mediante una labor conjunta en los tres ámbitos.

En general, la Recomendación del Consejo pretende fomentar el uso prudente de antimicrobianos, como los antibióticos, en la salud humana y animal por medio de una serie de medidas voluntarias, con el objetivo de reducir el riesgo de que los microorganismos lleguen a ser resistentes a la intervención médica.

Entre las medidas propuestas en la Recomendación figuran las siguientes:

- objetivos concretos para reducir el uso de antimicrobianos de aquí a 2030, en particular una reducción del 20 % del consumo total de antibióticos en salud humana y una reducción del 50 % de las ventas totales en la UE de antimicrobianos para los animales de granja y la acuicultura;
- el refuerzo de los planes de acción nacionales para contribuir a alcanzar estos objetivos y supervisar el uso de antibióticos a escala nacional, en particular mediante indicadores para evaluar los avances;

- una mejor vigilancia de la RAM y del consumo de antimicrobianos a todos los niveles, también en los hospitales y los centros sociosanitarios residenciales;
- esfuerzos para mejorar la salud y el bienestar de los animales destinados a la producción de alimentos con el fin de reducir la propagación de enfermedades infecciosas en la ganadería;
- la concienciación de la población y los profesionales que trabajan en los sectores de la salud humana y la veterinaria, en particular mediante formación para los profesionales de la salud y campañas de comunicación.

Contexto

Los antimicrobianos son medicamentos que se utilizan para prevenir y tratar infecciones en seres humanos, animales y plantas. Incluyen los antibióticos, los antivíricos, los antifúngicos y los antiparasitarios.

La resistencia a los antimicrobianos se produce cuando las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos mutan con el tiempo y dejan de responder a los antimicrobianos. Como consecuencia de ello, los antibióticos y otros medicamentos antimicrobianos pierden su eficacia, y resulta cada vez más difícil, o incluso imposible, tratar las infecciones.

La resistencia a los antimicrobianos causa más de 35 000 muertes al año en el Espacio Económico Europeo. Si sigue aumentando, podría provocar unos diez millones de muertes anuales en todo el mundo y tener graves repercusiones en la economía mundial.

El 26 de abril de 2023, la Comisión publicó una propuesta de Recomendación del Consejo sobre la resistencia a los antimicrobianos como parte de un paquete de medidas destinadas a reformar la normativa farmacéutica de la UE.

Política sanitaria de la UE (información de referencia)

<https://www.consilium.europa.eu/es/policies/eu-health-policy/>

Recomendación del Consejo sobre la intensificación de las medidas de la UE para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos de acuerdo con el concepto «Una sola salud»
<https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-9581-2023-INIT/es/pdf>

Declaración de ReAct (Acción contra la resistencia a los antibióticos) en respuesta a la propuesta de la Comisión Europea para revisar la legislación farmacéutica de la UE

(Statement by ReAct – in response to the EC's proposal for revising EU pharmaceutical legislation)

React, 26 de abril de 2023

<https://www.reactgroup.org/news-and-views/news-and-opinions/2023-2/statement-by-react-in-response-to-the-ecs-proposal-for-revising-eu-pharmaceutical-legislation/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: bono de exclusividad transferible, estrategias para impulsar el desarrollo de antibióticos, planes de la Unión Europea, políticas no basadas en la evidencia, HERA, REACT

Tras meses de demora, la Comisión Europea presentó por fin su propuesta de revisión de la legislación farmacéutica de la UE. La propuesta pretende mejorar el acceso a los medicamentos de varias maneras, entre ellas introduce un nuevo incentivo para apoyar el desarrollo de antibióticos nuevos. Sin embargo, el "bono de exclusividad transferible" (TEV o transferable exclusivity voucher) se basa en la idea errónea pero bien arraigada de que las grandes empresas farmacéuticas son indispensables para el desarrollo de antibióticos nuevos.

Es bastante sorprendente que la Comisión Europea haya insistido en incluir el "Bono de Exclusividad Transferible" en la propuesta de revisión de la legislación farmacéutica [1], a pesar de no contar con el apoyo generalizado de los estados miembros en el Consejo, ni de los expertos en la innovación de antibióticos [2] y la sociedad civil [3].

Es un testimonio de lo arraigadas que están algunas instancias de la Comisión Europea en la anticuada narrativa de que solo las multinacionales farmacéuticas pueden innovar y sacar medicamentos al mercado.

"El Bono de Exclusividad Transferible es en realidad un incentivo dirigido a las multinacionales farmacéuticas. Por ende, ignora el duro trabajo realizado por los investigadores académicos, las pequeñas y medianas empresas y las organizaciones sin ánimo de lucro que, en esencia, han mantenido vivo este sector, cuando las multinacionales lo han abandonado en repetidas ocasiones. La experiencia y el motor de la innovación en la I+D de antibióticos no está en manos de las grandes

multinacionales, y no lo han estado durante mucho tiempo".

Hace unas semanas, la nueva Dirección General de la Autoridad de Preparación y Respuesta ante Emergencias Sanitarias (en inglés Directorate-General for Health Emergency Preparedness and Response Authority HERA) presentó un informe en el que se esbozaban una serie de incentivos mucho más apropiados que se podían implementar sin necesidad de cambios legales.

Teniendo en cuenta el estado crítico en que se encuentra el desarrollo de antibióticos nuevos y la velocidad sin precedentes a la que se desarrollan las resistencias a los antibióticos existentes, que la DG HERA no solo tenga la previsión de presentar mejores modelos de incentivos, como los premios por hitos, sino que además pueda implementarlos rápidamente es una buena noticia.

Helle Aagaard dijo: *"Con las propuestas de HERA sobre la mesa y debatiéndose en el Consejo, la propuesta del Bono de Exclusividad Transferible, en mi opinión, resulta irrelevante. ¿Por qué iba alguien a esforzarse en crear un modelo excesivamente caro e ineficiente, que tarda años en establecerse, cuando se puede actuar ahora y conseguir un impacto mucho mayor aplicando algunas de las propuestas de HERA?"*.

Referencias

1. https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-04/com_2023_193_1_act_en.pdf
2. <https://www.youtube.com/watch?v=cQyuqRYOQBo>, <https://www.youtube.com/watch?v=wyyqnGY8AQ0>
3. Civil Society Open Letter to the Council of the European Union Concerning Transferable Exclusivity Vouchers for Antimicrobials. *Salud Por Derecho*. 2022. <https://saludporderecho.org/en/civil-society-open-letter-to-the-council-of-the-european-union-concerning-transferable-exclusivity-vouchers-for-antimicrobials/>

Europa. Innovación en antibióticos análisis y propuestas de Salud Por Derecho

Salud por Derecho, mayo 2023

https://saludporderecho.org/wp-content/uploads/2023/05/INNOVACION-EN-ANTIBIOTICOS_SXD_ESP.pdf

Bonos de exclusividad: una propuesta que no da solución a un problema cada vez más urgente

La Estrategia Farmacéutica Europea definirá las acciones de la Comisión Europea (CE), teniendo un gran impacto en asuntos de crucial importancia y relacionados con la legislación farmacéutica o los abastecimientos de los medicamentos para los próximos años en el espacio UE y en los 27. Un proceso que arranca con las conclusiones de la presidencia holandesa en junio de 2016 para fortalecer el sistema farmacéutico y que señalaron la necesidad de revisar las actuales políticas europeas de incentivos. A esto se añade una crisis de salud global sin precedentes a la que el organismo regional se enfrentaba por

primera vez. Estos acontecimientos definen un contexto, pero también marcan una hoja de ruta, a la vez que una oportunidad para asegurar que las políticas públicas puestas en marcha resuelvan las fisuras en un espacio en el que tanto la investigación a nuevos antibióticos, como el acceso son cruciales.

La resistencia a antibióticos (RAN) es un grave problema de salud pública, responsable solo en 2019 de 1,27 millones de muertes atribuibles a la resistencia bacteriana a antibióticos [1]. En el contexto europeo se ha evidenciado una tendencia creciente

entre 2016 y 2020, con un impacto sanitario comparable al de la gripe, la tuberculosis y el VIH/SIDA juntos [2].

Para abordar esta creciente “pandemia silenciosa” es necesario una combinación de estrategias, entre las cuales el propio acceso a antibióticos innovadores supone un problema cada vez más preocupante. Ante la falta de interés comercial de la industria farmacéutica en la I+D de antibióticos que, si bien son piedras angulares de los sistemas sanitarios, podrían no tener un gran mercado, la CE ha desarrollado una propuesta de bonos de exclusividad transferibles (TEVs, por sus siglas en inglés) como parte de su revisión de la Legislación Farmacéutica de la Unión Europea (UE). El desarrollo de antibióticos nuevos y efectivos es una necesidad urgente donde el sector público juega un papel fundamental de creación y coordinación del mercado, mediante inversiones iniciales y asegurando procesos de compra y reembolso estables y suficientemente altos para mantener el desarrollo. Sin embargo, la concesión de TEVs, mediante los cuales las empresas pueden ampliar en última instancia los monopolios de otros productos más rentables, equivaldrá a perder el control del sector público sobre el coste final de los antibióticos y una medida muy poco efectiva dentro de los incentivos justos y necesarios que necesita el ecosistema innovador de antibióticos [3,4], como ya fue denunciado por la sociedad civil europea [5].

Para hacer frente a un problema tan complejo como la falta de antibióticos innovadores es poco probable que un único incentivo basado en las lógicas tradicionales de mercado vaya a solucionar el presente desafío [4]. Asimismo, es controvertido insistir en el uso de la extensión de exclusividades cuando no se dispone evidencia de que estas sean una medida que por sí misma incentive el I+D en otras áreas terapéuticas [6]. La aproximación a este complejo problema debe consistir en una combinación de medidas aplicadas con un enfoque de principio a fin, teniendo en cuenta ciertas características en lo relativo a garantizar el acceso global desde las fases iniciales de I+D y la gobernanza efectiva desde el sector público, en la que se tenga una perspectiva holística y coordinada de todo el ecosistema innovador.

Recomendaciones

1.- Coordinación y financiación en la I+D hacia patógenos prioritarios. Financiación de las iniciativas globales de GARDP y CARB-X

La principal barrera es la falta de financiación estable a gran escala, junto a otros factores como la falta de coordinación y colaboración. Las empresas biotecnológicas pequeñas y medianas, así como los centros académicos, son quienes desarrollan la gran mayoría de la I+D en antibióticos ante la desaparición de las grandes compañías durante los últimos años [7,8]. Ante la falta de apoyo sostenible a la financiación de la investigación en fase inicial y traslacional [9], estos actores tienen dificultades para progresar por las diferentes fases clínicas, a lo que se suma el hecho de carecer de experiencia previa en la comercialización de nuevos antibióticos. Además, existe aún una falta de enfoque suficientemente coordinado para cubrir las bacterias prioritarias a nivel mundial, primando los intereses nacionales y generando un esfuerzo de I+D fragmentado [10].

Es por lo tanto necesario financiar y reforzar el apoyo a los “coordinadores operativos” como CARB-X y GARDP,

umentando su base de donantes y donde España podría desarrollar un papel fundamental. Estos agentes han tenido un papel clave en los últimos años [11], donde hemos visto un efecto positivo sobre la cadena preclínica, cada vez mejor orientada, más innovadora y que sigue nutriéndose [7,12,13]. GARDP (Global Antibiotic Research and Development Partnership), una colaboración de I+D sin ánimo de lucro, es especialmente crítico al actuar como un integrador de sistema, actuando, entre otras cosas, en la fase de comercialización y acceso al mercado, tanto en países de ingresos altos, como medios y bajos. Se encuentra, por tanto, en una posición idónea para abordar las necesidades globales de salud pública, asegurar el retorno del dinero público a la vez que asegura cuestiones de acceso equitativo global y refuerzo de la infraestructura de I+D global [11].

Estamos ante un ecosistema en el que no hay un mercado viable para antibióticos, por lo tanto, es una oportunidad óptima para implementar modelos alternativos a la innovación que no tengan que pasar necesariamente por el secretismo y que se basen cada vez más en aproximaciones abiertas a la I+D establecidas en torno a las prioridades determinadas por la OMS, donde la agenda de investigación puede permanecer en el espacio público [14]. Esto, a su vez, genera valor a la hora de determinar las necesidades inmediatas de financiación, las mejores opciones de I+D y las prioridades en salud.

2.- Mecanismos de financiación pull y reembolso sin depender del precio ni del volumen de ventas del producto final, salvaguardando el uso racional, el acceso y la asequibilidad globales

Frente a un modelo basado en lógicas del mercado que no ha conseguido introducir una nueva clase de antibióticos eficaces en los últimos 34 años, el liderazgo público es necesario para probar modelos alternativos de innovación. Este liderazgo se puede materializar en dos sentidos. Por un lado, fomentando redes de ensayos clínicos independientes y con el objetivo de mejorar la transparencia del coste de I+D y disminuir el coste de los nuevos antibióticos [10].

Por otro lado, en lugar de incentivos tipo pull como los TEV que no tienen en cuenta la naturaleza de la cadena de investigación, se deben explorar otros, como la introducción de premios a modo de hitos (milestones prizes) adaptados a lo largo de la cadena clínica [10,15]. Toda financiación pública destinada en cualquiera de las fases de la I+D debe incluir condicionalidades en lo relativo al acceso global de los antibióticos.

Igualmente, existen experiencias interesantes sobre modelos innovadores de precio reembolso que ponen en práctica la desvinculación del volumen de ventas de las expectativas de ingresos, y como ejemplos tenemos la reciente experiencia de Reino Unido y Suecia (3,16), donde se ha establecido un precio fijo acordado a cambio de garantizar la disponibilidad de los antibióticos durante el plazo de tiempo necesario, reduciendo el incentivo de recompensar el volumen de venta.

3.- Impulsar a medio y a largo plazo modelos alternativos a la propiedad intelectual, interviniendo en fases muy tempranas de la I+D

Finalmente, es importante recordar que existen otras soluciones complementarias alejadas del del tradicional modelo de mercado, como por ejemplo la Infraestructura Europea de Medicamentos para la I+D farmacéutica de interés público, planteada en un estudio del Parlamento Europeo [17], la compra pública de patentes de los nuevos antibióticos (18) conjugado con el partenariado con organismos de gestión mancomunada de los derechos de propiedad intelectual (DPI) o modelos alternativos a la DPI que han probado tener éxito en otros ámbitos tecnológicos.

Referencias

- Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10325): 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- ECDC. 35 000 annual deaths from antimicrobial resistance in the EU/EEA. 2022; <https://www.ecdc.europa.eu/en/newsevents/eaad-2022-launch>
- Årdal C, Lacotte Y, Ploy MC. Financing Pull Mechanisms for Antibiotic-Related Innovation: Opportunities for Europe. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(8): 1994. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA153>
- Årdal C, Røttingen JA, Opalska A, Van Hengel AJ, Larsen J. Pull Incentives for Antibacterial Drug Development: An Analysis by the Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(8): 1378–1382. <https://doi.org/10.1093/CID/CIX526>
- Civil Society Open Letter to the Council of the European Union Concerning Transferable Exclusivity Vouchers for Antimicrobials. 2022; https://saludporderecho.org/wp-content/uploads/2023/05/AMR_Letter_EU-TEVs_EN_05Dec2022.pdf
- Hu Y, Eynikel D, Boulet P, Krikorian G. Supplementary protection certificates and their impact on access to medicines in Europe: Case studies of sofosbuvir, trastuzumab and imatinib. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2020;13(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/S40545-019-0198-6/>
- World Health Organization. 2021 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. 2022; <https://www.who.int/publications/i/item/9789240047655>
- The Pew Charitable Trusts. Antibiotics Currently in Global Clinical Development. <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development>
- Kelly R, Zoubiane G, Walsh D, Ward R, Goossens H. Public funding for research on antibacterial resistance in the JPIAMR countries, the European Commission, and related European Union agencies: a systematic observational analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2016;16(4): 431. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00350-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00350-3)
- Aagaard H, Malpani R, Zorzet A. Ensuring sustainable access to effective antibiotics for everyone, everywhere – How to address the global crisis in antibiotic Research and Development. *ReAct - Action on Antibiotic Resistance*. 2021; <https://www.reactgroup.org/wp-content/uploads/2021/09/ReAct-Report-Ensuring-sustainable-access-to-effective-antibiotics-for-everyone-everywhere-How-to-address-the-global-crisis-in-antibiotic-research-and-development-March-2021.pdf>
- Piddock LJV, Paccard JP, O'Brien S, Childs M, Malpani R, Balasegaram M. A Nonprofit Drug Development Model Is Part of the Antimicrobial Resistance (AMR) Solution. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022;74(10): 1866. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAB887>
- Årdal C, Lacotte Y, Ploy MC. EU-JAMRAI | Policy brief: Improving access to essential antibiotics. 2021; https://eu-jamrai.eu/wp-content/uploads/2021/07/1.3.1_Policy_brief_Improving_access_to_essential_antibiotic.pdf
- Årdal C, Findlay D, Laxminarayan R, Outterson K, Rex JH. Revitalizing the antibiotic pipeline. Stimulating innovation while driving sustainable use and global access. *DRIVE-AB*. <http://drive-ab.eu/wp-content/uploads/2018/01/CHHJ5467-Drive-AB-Main-Report-180319-WEB.pdf>
- Todd MH, Klug DM, Idiris FIM, Blaskovich MAT, von Delft F, Dowson CG, et al. There is no market for new antibiotics: this allows an open approach to research and development. *Wellcome Open Research*. 2021;6. <https://doi.org/10.12688/WELLCOMEOPENRES.16847.1>
- Baraldi E, Lindahl O, Savic M, Findlay D, Årdal C. Antibiotic Pipeline Coordinators. *The Journal of law, medicine & ethics*. 2018;46(1_suppl): 25–31. <https://doi.org/10.1177/1073110518782912>
- Gotham D, Moja L, van der Heijden M, Paulin S, Smith I, Beyer P. Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States. *Health Policy*. 2021;125(3): 296–306. <https://doi.org/10.1016/J.HEALTHPOL.2020.11.015>
- Florio M, Pancotti C, Prochazka DA. European pharmaceutical research and development: Could public infrastructure overcome market failures? *European Parliament. Scientific Foresight Unit. European Parliament*. 2021; [https://www.europarl.europa.eu/stoa/en/document/EPRS_STU\(2021\)697197](https://www.europarl.europa.eu/stoa/en/document/EPRS_STU(2021)697197)
- Mossialos E, Morel CM, Edwards S, Berenson J, Gemmill-Toyama M, Brogan D. Policies and incentives for promoting innovation in antibiotic research. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326376/9789289042130-eng.pdf>

Nota de Salud y Fármacos. Puede acceder a la presentación que Ellen 't Hoen PhD, LLM., Directora de Medicines Law & Policy hizo frente al Parlamento Europeo el 29 de marzo de 2023 sobre este tema en este enlace <https://www.europarl.europa.eu/cmsdata/267783/Speaker%205%20t%20Hoen.pdf>

Cannabis Medicinal

Impacto de las leyes estatales sobre el cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico no oncológico en EE UU

(*Effects of U.S. State Medical Cannabis Laws on Treatment of Chronic Noncancer Pain*)

McGinty EE, Kayla N. Tormohlen KN, Seewald NJ, et al.

Ann Intern Med. 2023;176: 904-912. [Epub 4 July 2023]. doi:10.7326/M23-0053

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: cannabis y tratamiento del dolor, cannabis y consumo de opiáceos, leyes estatales que permiten cannabis medicinal, reducir el consumo de opiáceos

Resumen

Antecedentes: Las leyes estatales sobre el cannabis medicinal pueden facilitar que los pacientes con dolor crónico no oncológico utilicen cannabis en sustitución de los opiáceos recetados o de los analgésicos no opiáceos prescritos según las guías clínicas o de ciertos procedimientos.

Objetivo: Evaluar los efectos de las leyes estatales relacionadas con el cannabis medicinal en las recetas surtidas de opiáceos de venta con receta, analgésicos no opiáceos de venta con receta y procedimientos para el dolor crónico no relacionado con el cáncer.

Diseño: Utilizando datos de 12 estados que implementaron leyes de cannabis medicinal y 17 estados control, los análisis de control sintético aumentados estimaron el efecto de las leyes en la recepción de tratamientos para el dolor crónico no relacionado con el cáncer, en comparación con los estados que no cuentan con una ley.

Lugar: Estados Unidos, 2010 a 2022.

Participantes: 583.820 adultos con seguro comercial y dolor crónico no oncológico.

Medidas: Proporción de pacientes que recibieron cualquier prescripción de opiáceos, analgésicos no opiáceos o

procedimientos para el dolor crónico no oncológico; cantidades de cada tipo de tratamiento; y media de días de suministro y media de miligramos equivalentes de morfina por día de opiáceos prescritos por paciente en un mes determinado.

Resultados: En un mes determinado, durante los tres primeros años de aplicación de la ley, las leyes sobre el cannabis medicinal resultaron en una diferencia media de 0,05 puntos porcentuales (IC del 95%, -0,12 a 0,21 puntos porcentuales), 0,05 puntos porcentuales (IC, -0,13 a 0,23 puntos porcentuales) y -0,17 puntos porcentuales (IC, -0,42 a 0,08 puntos porcentuales) en la proporción de pacientes que recibieron alguna receta de opiáceos, algún medicamento no opiáceo para el dolor o algún procedimiento para el dolor crónico, respectivamente, en relación con lo que predecimos que habría ocurrido en ese mes si no existiera esa ley.

Limitaciones: Este estudio utilizó un sólido diseño no experimental, pero se basa en supuestos no comprobables de que los estados sin leyes sobre el cannabis proporcionan la contrafactual adecuada de la tendencia que habrían seguido los estados que aprobaron las leyes, si no las hubieran aprobado (parallel counterfactual trends), es decir, los dos grupos habrían seguido tendencias paralelas. La potencia estadística está limitada por el número finito de estados. Los resultados pueden no ser generalizables a poblaciones sin seguro comercial.

Conclusiones: Este estudio no identificó efectos importantes de las leyes sobre el cannabis medicinal en la recepción de tratamientos contra el dolor con opiáceos o sin opiáceos, por parte de los pacientes con dolor crónico no oncológico.

Trastorno por consumo de cannabis y riesgo posterior de depresión unipolar psicótica y no psicótica y trastorno bipolar

(*Cannabis Use Disorder and Subsequent Risk of Psychotic and Nonpsychotic Unipolar Depression and Bipolar Disorder*)

Jefsen OH, Erlangsen A, Nordentoft M, Hjorthøj C.

JAMA Psychiatry. 2023 May 24:e231256. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.1256.

<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2804862> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: consumo de cannabis y trastornos psiquiátricos, problema psiquiátrico por consumo de cannabis, depresión, manía, psicosis, marihuana

Puntos clave

Pregunta: El trastorno por consumo de cannabis ¿se asocia con un mayor riesgo de depresión unipolar psicótica y no psicótica y trastorno bipolar?

Hallazgos: En este estudio de cohortes con 6,651.765 individuos realizado en Dinamarca, el trastorno por consumo de cannabis se asoció con un mayor riesgo de depresión unipolar psicótica y no psicótica, y de trastorno bipolar.

Significado Los hallazgos sugieren que el trastorno por consumo de cannabis se asocia de forma independiente con el trastorno bipolar y la depresión unipolar.

Resumen

Importancia. El consumo de cannabis está aumentando en todo el mundo y se sospecha que se asocia con un mayor riesgo de trastornos psiquiátricos; sin embargo, su asociación con los trastornos afectivos no ha sido suficientemente estudiada.

Objetivo. Estudiar si el trastorno por consumo de cannabis (TCC) se asocia con un mayor riesgo de depresión unipolar psicótica y no psicótica y trastorno bipolar, y comparar las

asociaciones de TCC con subtipos psicóticos y no psicóticos de estos diagnósticos.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio prospectivo de cohortes, basado en población, utilizando registros nacionales daneses, incluyó a todos los individuos nacidos en Dinamarca antes del 31 de diciembre de 2005 que estaban vivos, tenían al menos 16 años y residieron en Dinamarca entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2021.

Exposición. Diagnóstico de TCC según los registros.

Medidas y resultados principales. El resultado principal fue que el registro dijera que tenía un diagnóstico de depresión unipolar psicótica o no psicótica o trastorno bipolar. Las asociaciones entre el TCC y los trastornos afectivos posteriores se estimaron como cocientes de riesgos (HR) utilizando la regresión de riesgos proporcionales de Cox con información variable en el tiempo sobre el TCC, ajustando por sexo; trastorno por consumo de alcohol; trastorno por consumo de sustancias; haber nacido en Dinamarca; año calendario; nivel educativo de los padres (máximo alcanzado); trastornos de los padres por consumo de cannabis, alcohol o sustancias; y trastornos afectivos de los padres.

Resultados. Se dio seguimiento a un total de 6.651.765 individuos (50,3% mujeres) durante 119.526.786 años-persona. El trastorno por consumo de cannabis se asoció con un mayor riesgo de depresión unipolar (HR, 1,84; IC 95%, 1,78-1,90), depresión unipolar psicótica (HR, 1,97; IC 95%, 1,73-2,25) y depresión unipolar no psicótica (HR, 1,83; IC 95%, 1,77-1,89). El consumo de cannabis se asoció con un mayor riesgo de trastorno bipolar en hombres (HR, 2,96; IC 95%, 2,73-3,21) y mujeres (HR, 2,54; IC 95%, 2,31-2,80), y con el trastorno bipolar psicótico en hombres (HR, 4,05; IC 95%, 3,52-4,65) y con el trastorno bipolar no psicótico en hombres (HR, 2,96; IC 95%, 2,73-3,21) y mujeres (HR, 2,60; IC 95%, 2,36-2,85). El trastorno por consumo de cannabis se asoció con un mayor riesgo de sufrir subtipos psicóticos de trastorno bipolar que no psicóticos (HR relativo, 1,48; IC 95%, 1,21-1,81) pero no de depresión unipolar (HR relativo, 1,08; IC 95%, 0,92-1,27).

Conclusiones y relevancia. Este estudio de cohortes basado en población halló que el TCC se asoció con un mayor riesgo de trastorno bipolar psicótico y no psicótico y depresión unipolar. Estos hallazgos pueden informar las políticas relativas a la legalidad y el control del consumo de cannabis.

Nuevas guías sobre el uso del cannabis para el control del dolor crónico

(New Guidelines for Cannabis in Chronic Pain Management Released)

Liz Scherer

Medscape, 6 de abril de 2023

https://www.medscape.com/viewarticle/990506?ecd=WNL_trdalrt_pos1_230411&uac=310442HN&impID=5328367

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: cannabis y dolor crónico, cannabidiol, adicción a los opiáceos

Se han publicado nuevas guías de práctica clínica para tratar el dolor crónico con cannabis.

Estas guías, formuladas por un grupo de investigadores, médicos y pacientes canadienses, señalan que los medicamentos basados en cannabinoides (CBM o cannabinoid-based medicines) pueden ayudar a los médicos a ofrecer una alternativa eficaz y menos adictiva que los opiáceos a los pacientes con dolor crónico no oncológico y enfermedades comórbidas.

"Desaconsejamos totalmente el uso de medicamentos basados en cannabinoides como primer recurso, porque hay otras alternativas que pueden ser más eficaces y producen menos efectos secundarios", dijo el Dr. Alan Bell —principal autor de la guía y profesor auxiliar de medicina familiar y comunitaria en la Universidad de Toronto, Toronto, Ontario, Canadá— a *Medscape Medical News*.

"Pero sin duda defendería el uso de medicamentos basados en cannabis antes que el uso de opiáceos, en todos los casos. ¿Por qué utilizar un agente de alta potencia y alta toxicidad cuando existe una alternativa de baja potencia y toxicidad?", dijo.

Las directrices o guías se publicaron en línea el 27 de marzo en la revista *Cannabis and Cannabinoid Research*.

Analizando la evidencia

Una crítica constante a los medicamentos basados en cannabinoides ha sido la falta de investigaciones de calidad que respalden su utilidad terapéutica. Para formular las recomendaciones actuales, el grupo de trabajo revisó 47 estudios sobre el tratamiento del dolor en los que participaron más de 11.000 pacientes. Casi la mitad de los estudios (n = 22) eran ensayos clínicos aleatorizados controlados, y 12 de las 19 revisiones sistemáticas incluidas se centraron únicamente en ensayos clínicos aleatorizados controlados.

En general, 38 de los 47 estudios incluidos demostraron que, como mínimo, los medicamentos basados en cannabinoides aportaban beneficios moderados para el dolor crónico, lo que dio lugar a la "firme" recomendación de utilizarlos como tratamiento complementario o sustitutivo en personas con dolor crónico.

En general, las guías destacan la importancia de mejorar el dolor crónico y la funcionalidad, y de abordar trastornos concurrentes como el insomnio, la ansiedad y la depresión, la movilidad y la inflamación. También dan consejos prácticos sobre dosis y formulaciones para favorecer el uso de los medicamentos basados en cannabinoides en el ámbito clínico.

En lo que respecta al dolor crónico, los medicamentos basados en cannabinoides no son una panacea. Sin embargo, investigaciones previas sugieren que los cannabinoides y los opiáceos comparten varias propiedades farmacológicas, incluyendo mecanismos de

antinocicepción independientes —pero posiblemente relacionados—, convirtiéndolos en una combinación intrigante.

En las guías actuales, los cuatro estudios que abordan específicamente la combinación de opiáceos con la flor de cannabis vaporizada demostraron una mayor reducción del dolor, lo que refuerza la conclusión de que los beneficios de los medicamentos basados en cannabinoides para mejorar el control del dolor, en pacientes que toman opiáceos, superan el riesgo de acontecimientos adversos no graves, como sequedad de boca, mareos, aumento del apetito, sedación y dificultades de concentración.

Las recomendaciones también resaltaron la evidencia que demostraba que la mayoría de los participantes era capaz de reducir el uso de analgésicos habituales con la administración concomitante de medicamentos basados en cannabinoides/opiáceos, obteniendo al mismo tiempo beneficios secundarios como la mejora en el sueño, el estado de ánimo y el nivel de ansiedad, además de prevenir la tolerancia a los opiáceos y el aumento de la dosis.

Cabe destacar que las guías ofrecen un algoritmo basado en la evidencia con un marco claro para reducir gradualmente la dosis de opiáceos en los pacientes —especialmente en aquellos que toman más de 50 mg, lo que duplica el riesgo de sobredosis mortal—.

Una alternativa eficaz

Al comentar las nuevas guías para Medscape Medical News, el doctor Mark Wallace —quien tiene una amplia experiencia investigando y tratando a pacientes que toman cannabis medicinal para el dolor— dijo que el origen de su interés por el cannabis medicinal se ve reflejado en el enfoque de estas guías.

"Lo que me interesó del cannabis medicinal fue la posibilidad de lograr que los pacientes dejaran de tomar opiáceos", afirmó Wallace, catedrático de anestesiología y jefe de la división de algología en el departamento de anestesiología de la Universidad de California en San Diego. Wallace, que no participó en el estudio de desarrollo de las guías, dijo que ha "titulado a cientos de pacientes para que dejen los opiáceos mediante el uso de cannabis".

Wallace dijo que las recomendaciones de dosificación que se incluyen en las guías le resultaron útiles.

"Si te mantienes dentro del rango de dosis de 1 a 5 mg, los riesgos son tan increíblemente bajos que no supondrán ningún daño para el paciente".

Aunque hay pacientes que abusan del cannabis y de los medicamentos basados en cannabinoides, Wallace mencionó que, en los últimos 20 años, solo ha visto a un paciente que hubiera abusado del cannabis medicinal. Añadió que su población de

pacientes no utiliza el cannabis medicinal para drogarse y, de hecho, quiere evitar a toda costa las dosis que produzcan ese efecto.

El Dr. Christopher Gilligan —director médico adjunto y algólogo en el Brigham & Women's Hospital de Boston (Massachusetts), con Máster en Administración de Empresas—, quien no participó en la elaboración de las guías, también señala los riesgos.

"Creo que tener la oportunidad de administrar cannabinoides a nuestros pacientes en lugar de opiáceos es algo positivo... además es una sabia elección en términos de riesgo-beneficio", dijo Gilligan.

Por otro lado, advirtió que recetar cannabinoides "libremente" para el dolor crónico en pacientes que no toman opiáceos no es una buena práctica.

"Tenemos que tomarnos en serio los posibles efectos adversos (del cannabis), incluyendo el trastorno por consumo de marihuana, la interferencia en el aprendizaje, la pérdida de la memoria y los brotes psicóticos", afirmó Gilligan.

En vista de la situación actual, parece que la FDA está muy lejos de aprobar los medicamentos basados en cannabinoides, pero para los médicos interesados en probar estos medicamentos en pacientes con dolor crónico, las guías pueden ofrecer una plan para su introducción y una alternativa a la prescripción de opiáceos.

Nota de Salud y Fármacos. Hay que recordar que sólo cuatro productos del cannabis han sido aprobados para uso medicinal: (1) un THC sintético (dronabinol) para tratar las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia; (2) un cannabinoide sintético, la nabilona, para tratar las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia y para estimular el apetito en pacientes con VIH; (3) cannabidiol para el tratamiento de 2 formas raras de convulsiones (síndromes de Lennox-Gastaut y Dravet en niños pequeños y esclerosis tuberosa de un tumor cerebral benigno); (4) cannabidiol más THC en una proporción de 1:1 en 28 países (no en EE.UU.) para tratar la espasticidad y el dolor neuropático asociados a la esclerosis múltiple [1].

Es importante que los profesionales, en particular los médicos especializados en adicciones reciban formación sobre los efectos nocivos y beneficiosos del cannabis y los productos relacionados antes de hacer recomendaciones terapéuticas [1].

Referencia

1. Potenza MN, Bunt G, Khalsa JH. Addiction Medicine Physicians and Medicinal Cannabinoids *JAMA Psychiatry* 2023;80(7):659–660. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.0731 <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2804266>

Medicamentos que no se deben consumir con cannabidiol

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: cannabis, lorazepam, diazepam, clobazam, clonazepam, clordiazepóxido, la fenitoína, la carbamazepina, la oxcarbazepina y el fenobarbital

Puntos clave:

- El cannabidiol (CBD) es un cannabinoide de origen natural que se está utilizando para muchas enfermedades diferentes.
- El cannabidiol se ha relacionado con muchas interacciones: suplementos de hierbas, medicamentos de venta libre y medicamentos de venta con receta.
- El cannabidiol puede afectar al metabolismo de muchos medicamentos diferentes, lo que puede provocar efectos secundarios importantes y potencialmente mortales.
- Consultar con un médico o farmacéutico antes de consumir CBD es esencial para ayudar a prevenir interacciones adversas con los medicamentos.

Las interacciones con otros medicamentos se deben a que el CBD se metaboliza en el hígado por las enzimas (CYP 3A4 y CYP2C19), que son responsables de la descomposición de muchos otros medicamentos. Por lo tanto, cuando se toma con otros medicamentos, el CBD puede aumentar sus niveles de estos medicamentos en la sangre y provocar efectos adversos.

Otro posible mecanismo de interacción entre el CBD y varios medicamentos es que el CBD afecta a varios receptores del cuerpo, que pueden ser los mismos receptores que utilizan otros medicamentos. Aunque muchas de estas interacciones no se han estudiado a fondo, es importante hablar del consumo de CBD con un médico o farmacéutico para asegurarse de que los beneficios superan a los posibles riesgos.

Entre los medicamentos con los que el CBD interactúa están los antiepilépticos, que afectan a las enzimas hepáticas. Algunos de ellos aumentan el metabolismo de CBD, disminuyendo su eficacia (la fenitoína, la carbamazepina, la oxcarbazepina y el

fenobarbital), mientras que el CBD puede incrementar el efecto de la lamotrigina, pero disminuir el efecto anticonvulsivo de la etoxusimida.

El cannabidiol interactúa con muchas benzodiazepinas, por ejemplo puede reducir la capacidad del clonazepam y el clordiazepóxido para controlar las convulsiones; mientras que los niveles de lorazepam, diazepam y clobazam aumentan cuando se toman con CBD, lo que provoca un aumento de los efectos adversos.

Las principales clases de antidepresivos, los inhibidores selectivos de la serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos (ATC), interactúan con el CBD. La sertralina, un ISRS, aumentó el comportamiento agresivo y la ansiedad cuando se utilizó con el CBD para tratar el TEPT en un modelo de ratón. El ATC, amitriptilina, aumenta cuando se toma con CBD, incrementando los efectos secundarios de la amitriptilina.

El cannabidiol puede tener efectos variables cuando se utiliza con diferentes opioides. Por ejemplo, cuando se utiliza con morfina, el CBD puede aumentar los efectos de la morfina y reducir su seguridad. Por otro lado, se ha demostrado que el fentanilo es seguro y bien tolerado cuando se utiliza junto con CBD.

El cannabidiol interactúa con otros medicamentos y aumenta sus niveles, como la warfarina, la ciclosporina y el tacrolimus, lo que provoca un aumento de los efectos secundarios. Además, debido a la inhibición de la enzima responsable de metabolizar la prednisona y la hidrocortisona, el CBD puede aumentar los efectos secundarios asociados con la terapia a largo plazo con corticosteroides.

Fuente original

1. King S. Drugs That Should Not Be Taken With CBD. HealthNews, 5 de junio de 2023 <https://healthnews.com/nutrition/vitamins-and-supplements/drugs-that-should-not-be-taken-with-cbd/>

Prescripción

Los conflictos de interés podrían haber afectado las guías de tratamiento del asma

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)

Tags: redactores de guías clínicas e industria farmacéutica, influencia indebida de la industria en las guías clínicas, SMART, GINA

Un artículo publicado en el *American Family Physician* [1] afirma que las nuevas guías para el tratamiento del asma podrían haberse visto afectadas por los conflictos de interés de quienes las publicaron. El artículo, que resumimos a continuación, habla de dos guías: la de la Iniciativa Global para el Asma (GINA, por sus siglas en inglés), que recomienda que en caso necesario se utilice la combinación de un corticosteroide inhalado (CSI) y formoterol para tratar el asma en adultos y adolescentes mayores

de 12 años; y la guía del Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma (National Asthma Education and Prevention Program, NAEPP) que propone el uso terapia combinada de rescate como única opción para los pacientes con asma leve y, cuando sea necesario, el uso de terapia combinada en pacientes con síntomas adicionales. Esta estrategia se conoce como SMART (Single Maintenance and Reliever Therapy).

Tanto las recomendaciones, como los ensayos controlados aleatorizados (ECA) de SMART estuvieron muy influidos por la industria farmacéutica. La mayoría de los ECA que evaluaron la

estrategia SMART utilizaron budesonida/formoterol (Symbicort), un producto de AstraZeneca.

Doce de los 17 miembros de la junta directiva de GINA, incluidos ambos presidentes, han recibido honorarios de AstraZeneca. La guía de la NAEPP tiene menos miembros con conflictos de intereses similares, y los miembros con conflictos de intereses se recusaron en las discusiones que podrían verse afectadas. Esta diferencia se alinea con la forma en que SMART se presenta en las guías: GINA recomienda SMART como la mejor opción, mientras que la NAEPP recomienda SMART para un subconjunto más pequeño de pacientes.

Una revisión Cochrane de 2021 evaluó un único inhalador combinado (agonista beta2 de acción rápida más un CSI) como tratamiento de rescate en personas con asma leve. Se identificaron seis estudios y se utilizaron cinco para el metaanálisis. Cuatro de los estudios fueron financiados por AstraZeneca, y algunos autores de los estudios eran empleados de AstraZeneca. Otros autores habían recibido pagos de AstraZeneca.

Una revisión sistemática de 2018 que evaluó SMART en el asma persistente identificó 16 ECA, y 15 de ellos evaluaron SMART como una terapia combinada con budesonida y formoterol en un inhalador de polvo seco. Catorce de los 15 estudios fueron financiados por AstraZeneca, incluyeron a un empleado de AstraZeneca como coautor, o a autores que habían recibido honorarios de AstraZeneca. Muchos de los estudios tuvieron un riesgo de sesgo alto o poco claro.

Asociación entre los fármacos que han sido aprobados por la vía acelerada (AA) y su inclusión en las guías de tratamiento oncológico del National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Un estudio transversal.

(Association of accelerated approval (AA) status with National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline recommendation for cancer drug indications: A cross-sectional study)

Scheffer Cliff ER, Rome RS, Kesselheim AS, Rome BN

Journal of Clinical Oncology 2023 41:16_suppl, 1599-1599

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1599

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: oncológicos aprobados por la vía acelerada, confianza en los oncológicos aprobados por la vía condicional, guías de tratamiento oncológico y aprobación de oncológicos, guías de tratamiento conflictivas

Antecedentes: La FDA aprueba muchos oncológicos a través de la vía de aprobación acelerada en base a ensayos que muestran beneficios en variables indirectas, que sólo pueden predecir el beneficio clínico de forma "razonablemente probable". Los fármacos aprobados por la vía acelerada, a pesar de que solo cuentan con evidencia preliminar, se incorporan a la práctica clínica y se incluyen en las guías de tratamiento.

Comparamos las calificaciones sobre la evidencia y las preferencias que otorgó la NCCN a los fármacos aprobados por la vía acelerada con las que otorgaron a los aprobados por la vía tradicional.

Métodos: Los oncológicos aprobados por la vía acelerada se identificaron utilizando una lista de la FDA actualizada hasta el 30 de junio de 2022. El etiquetado del fármaco reveló las otras indicaciones oncológicas de estos fármacos. Las aprobaciones

La mayoría de las guías que producen organizaciones profesionales siguen permitiendo la presencia de expertos con conflictos de intereses, y muchas no siguen las recomendaciones sobre conflictos de intereses de la Academia Nacional de Medicina (antes Instituto de Medicina) para la redacción de guías. GINA no sigue estas recomendaciones.

Los estudios patrocinados por la industria presentan resultados y conclusiones más favorables que los patrocinados por otras fuentes, y los vínculos financieros entre los investigadores principales y la industria se asocian a resultados positivos en los ensayos. La financiación de la industria puede ocasionar que los resultados se comuniquen con un tono excesivamente positivo, los médicos elijan comparadores inferiores y los programas de investigación estén impulsados por los intereses comerciales

La elección de la medicación de rescate para los pacientes con asma afecta a los resultados en la salud y los costes de la asistencia sanitaria. Nuestros colegas y pacientes deberían poder tomar esta decisión sabiendo que las guías y que los ECA no están indebidamente influidos por la industria.

Fuente original

1. Brown SR. Recent Changes in International Asthma Guidelines May Be Influenced by Pharmaceutical Industry Conflicts of Interest. *Am Fam Physician*. 2023;107(4):342-343. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2023/0400/editorial-changes-international-asthma-guidelines.html>

aceleradas se estratificaron según se hubieran convertido en aprobación tradicional tras la realización de estudios confirmatorios o se hubieran retirado. Se excluyeron las indicaciones que no se incluyeron en las guías de la NCCN y las aprobaciones como tratamientos agnósticos (Nota SyF: terapia agnóstica se refiere a los fármacos que se usan para tratar cualquier tipo de cáncer, independientemente del lugar del cuerpo donde se inició, o del tipo de tejido a partir del cual se desarrolló. Este tipo de tratamiento se puede usar cuando el tumor tiene una alteración molecular muy específica a la que se dirige el fármaco o que predice que el fármaco probablemente funcionará).

Se revisaron las guías que tenía la NCCN el 19 de octubre de 2022. Se evaluó el nivel de evidencia y la preferencia de tratamiento para cada indicación. Los niveles de evidencia incluyeron la categoría 1 (consenso, evidencia de alto nivel), 2A (consenso, evidencia de nivel inferior), 2B (evidencia de nivel inferior sin consenso) o 3 (desacuerdo importante). Las clasificaciones de preferencia de tratamiento incluyeron

preferido, preferido como alternativa, se recomienda otro, o útil en determinadas circunstancias.

Resultados: Entre las 315 indicaciones de 100 fármacos, 156 (50%) habían recibido la aprobación tradicional y 159 (50%) estaban aprobados por la vía acelerada o lo habían estado previamente. Entre las indicaciones con aprobación acelerada, 78 (49%) se habían convertido en aprobación tradicional y 21 (13%) se habían retirado. Entre todas las indicaciones, 105 (33%) fueron calificadas como evidencia de categoría 1, 185 (59%) como 2A, 6 (2%) como 2B, y 2 (0,6%) como 3. La preferencia de tratamiento para 153 (49%) fue el fármaco de elección, para 55 (17%) fue recomendado, para 5 (2%) se prefiere otra alternativa, y para 38 (12%) útil en ciertas circunstancias.

En comparación con la aprobación tradicional, las indicaciones con aprobación acelerada a menudo contaban con menos evidencia de categoría 1 (3% frente a 47%), y figuraban menos a menudo como preferidas (40% frente a 58%). Las indicaciones de aprobación acelerada que se convirtieron en aprobación

tradicional recibieron calificaciones intermedias en cuanto a evidencia (38% categoría 1) y preferencia de tratamiento (47% tratamiento de elección). Once indicaciones de aprobación acelerada que se habían retirado permanecían en las guías de la NCCN.

Conclusiones: En la mayoría de los casos, las guías de la NCCN identificaron las indicaciones de aprobación acelerada como basadas en evidencia más débil que los medicamentos contra el cáncer aprobados tradicionalmente. Muchas aprobaciones tradicionales y conversiones de aprobaciones aceleradas sólo tenían evidencia de categoría 2A, lo que sugiere que hay que usar mejor evidencia para la aprobación tradicional de fármacos oncológicos. En aproximadamente la mitad de las indicaciones aprobadas por la vía acelerada que habían sido retiradas por el fabricante del fármaco, la NCCN siguió recomendando el fármaco. Las organizaciones profesionales como la NCCN se deberían asegurar de que sus guías indican que los fármacos aprobados por la vía acelerada se comercializan en base a evidencia preliminar.

Intercambio de medicamentos biosimilares: eficaz, seguro y eficiente

Leire Leache, Marta Gutiérrez, Bianka Tirapu, Javier Preciado

Bol Inf Farmacoter Navar. 2022;30(4):1-19

<https://doi.org/10.54095/BITN20223004>

Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico muy similar a otro medicamento ya comercializado en la Unión Europea (UE) cuya patente ha expirado, y cuyas diferencias no son clínicamente significativas, es decir, que no afectan a la práctica clínica. Con el tiempo se han ido desarrollando más biosimilares y la experiencia de uso es cada vez mayor. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) considera los biosimilares aprobados en la UE como intercambiables, y ha firmado una declaración para disminuir la incertidumbre sobre el intercambio a biosimilares en la práctica clínica. El objetivo de este BIT consiste en definir los conceptos básicos, describir los procesos de comparabilidad, autorización e intercambiabilidad, evaluar la evidencia científica sobre la eficacia, seguridad e impacto económico del intercambio, y describir la situación de los biosimilares en España.

Puede descargar el documento completo en este enlace

http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/6F21F18F-3701-4C3A-8506-52F62F5DEDA5/486197/Bit_V30n6.pdf

El Anexo 1 está disponible en

http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/6F21F18F-3701-4C3A-8506-52F62F5DEDA5/486195/Bit_V30n4Anexo1.pdf

El documento de preguntas frecuentes se puede acceder en

http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/6F21F18F-3701-4C3A-8506-52F62F5DEDA5/486196/Bit_V30n4Preguntasfrecuentes.pdf

La Comisión de Servicios Preventivos de EE UU (USPSTF o United States Preventive Services Task Force) reafirma sus recomendaciones contra el uso de la terapia hormonal por la menopausia para prevenir las enfermedades crónicas

(USPSTF Reaffirms Recommendations Against Using Menopausal Hormone Therapy to Prevent Chronic Conditions)

Worst Pills, Best Pills. Abril de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: tratamiento de la menopausia, hormonas para la menopausia, efectos adversos del tratamiento hormonal de la menopausia, estrógenos conjugados, Premarin, Women's Helath Initiative, WHI, medroxiprogesterona, Premphase, Prempro

La menopausia —una etapa normal en la vida de una mujer en la que los ciclos menstruales cesan debido a la disminución de los niveles de estrógenos y progesterona— suele producirse entre los 50 y los 52 años [1]. En promedio, las mujeres estadounidenses viven unos 30 años más después de cumplir esa edad [2].

La FDA ha aprobado el uso de la terapia hormonal estándar para la menopausia (en adelante, terapia hormonal) en mujeres con

síntomas relacionados con la menopausia, principalmente con estrógenos solos (como los estrógenos conjugados [Premarin]) [3] y estrógenos y progestinas combinados (como los estrógenos conjugados y la medroxiprogesterona [Premphase, Prempro]) [4], para el tratamiento de los síntomas menopáusicos de moderados a graves (incluyendo bochornos [sensación de calor en la cara, el pecho y el cuello o fuerte sensación repentina de calor y sudoración]) y la atrofia vaginal o vulvar [5]. La agencia también ha aprobado algunos de estos medicamentos para la prevención (pero no para el tratamiento) de la osteoporosis posmenopáusica (adelgazamiento óseo), que aumenta el riesgo de fracturas. Estos usos aprobados se basaron en evidencias procedentes de ensayos

clínicos bien diseñados [6]. Cabe destacar que la agencia ha recomendado utilizar "las dosis efectivas más bajas" de estos medicamentos "durante el menor tiempo posible" para evitar sus riesgos.

Sin embargo, la FDA no ha aprobado el uso de la terapia hormonal para prevenir afecciones crónicas (como el cáncer, enfermedades cardíacas, diabetes, demencia y accidentes cerebrovasculares), cuyas tasas de incidencia aumentan tras la menopausia. Históricamente, muchos médicos prescribían la terapia hormonal a largo plazo a mujeres posmenopáusicas que no padecían afecciones crónicas, con la esperanza de que estos medicamentos previnieran dichas enfermedades [7]. Esta práctica —conocida como "prevención primaria"— no estaba respaldada con evidencias procedentes de ensayos clínicos bien diseñados. Durante años, la Comisión de Servicios Preventivos de Estados Unidos —un grupo de expertos (financiado por el gobierno federal, independiente y voluntario) que formula recomendaciones basadas en evidencias sobre la eficacia de servicios específicos de atención preventiva para los pacientes— ha recomendado sistemáticamente no utilizar la terapia hormonal para la prevención primaria de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas [8, 9]. Una vez más, en su última declaración de recomendaciones [10] —publicada en el número del 1 de noviembre de 2022 de la revista *Journal of the American Medical Association* (Revista de la Asociación Médica Estadounidense)—, la Comisión de Servicios Preventivos de Estados Unidos ha reiterado su oposición a dicho uso porque los beneficios netos no compensan los riesgos [11].

Revisión de la evidencia y recomendaciones actualizadas de la Comisión de Servicios Preventivos de Estados Unidos

La Comisión de Servicios Preventivos de Estados Unidos definió la terapia hormonal como el uso de formulaciones orales o transdérmicas (sistémicas) de (a) estrógeno y progestina combinados en mujeres con el útero intacto o (b) estrógenos solos en mujeres a las que se les ha extirpado el útero (mediante una histerectomía), durante o después de la menopausia [12]. Es importante destacar que los estrógenos y progestina combinados se administran únicamente a mujeres con el útero intacto, porque la terapia de estrógenos solos aumenta el riesgo de cáncer de útero. Cabe mencionar que el uso de la terapia hormonal, con fines distintos a la prevención primaria de afecciones crónicas, no formó parte de este trabajo de la Comisión de Servicios

Preventivos de Estados Unidos.

La Comisión de Servicios Preventivos de Estados Unidos identificó 20 ensayos clínicos que compararon el uso de la terapia hormonal con el uso de placebo para prevenir enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas [13]. De estos ensayos clínicos, los ensayos de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (WHI o Women's Health Initiative) [14] (ensayos aleatorizados, controlados con placebo, de gran tamaño y patrocinados por el gobierno) fueron los únicos estudios lo suficientemente sólidos como para evaluar la eficacia de la terapia hormonal para la prevención primaria de diversas enfermedades crónicas. Los ensayos de la WHI incluyeron a mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años y tuvieron períodos de seguimiento de hasta 21 años, después del tratamiento, para una media de seis a siete años de terapia hormonal.

Las evidencias colectivas de los ensayos revisados demostraron que, aunque la terapia de estrógenos solos disminuía los riesgos de diabetes y fracturas, aumentaba los riesgos de enfermedad de la vesícula biliar, accidente cerebrovascular, coágulos sanguíneos e incontinencia urinaria. Asimismo, la terapia combinada de estrógenos y progestina reducía los riesgos de cáncer colorrectal, diabetes y fracturas, pero aumentaba los riesgos de cáncer de mama invasivo, enfermedad de la vesícula biliar, accidente cerebrovascular y coágulos sanguíneos. Posiblemente, también aumentaba los riesgos de demencia e incontinencia urinaria. Esto llevó a la Comisión de Servicios Preventivos de Estados Unidos a concluir con moderada certeza que los beneficios de la terapia hormonal no contrarrestan sus riesgos [15]. Por lo tanto, como se muestra en el Cuadro, la Comisión de Servicios Preventivos de Estados Unidos desaconsejó el uso de la terapia hormonal combinada de estrógenos y progestina para la prevención primaria de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas. También desaconsejó el uso de la terapia hormonal con estrógenos solos para la prevención primaria de afecciones crónicas en mujeres posmenopáusicas que se han sometido a una histerectomía.

En particular, la Comisión de Servicios Preventivos de Estados Unidos indicó que no existen pruebas sólidas que apoyen un efecto de "precocidad" de la terapia hormonal, lo que significa que los beneficios netos de la terapia hormonal no aumentan si se inicia en una fase temprana de la menopausia.

Recomendaciones de la Comisión de Servicios Preventivos de Estados Unidos para el uso de la terapia hormonal como medida preventiva contra las enfermedades crónicas *[16]

Población	Recomendaciones
Mujeres posmenopáusicas	La Comisión de Servicios Preventivos de Estados Unidos desaconsejó el uso de estrógenos y progestina combinados para la prevención primaria de enfermedades crónicas
Mujeres posmenopáusicas que se han sometido a una histerectomía	La Comisión de Servicios Preventivos de Estados Unidos desaconsejó el uso de estrógenos solos para la prevención primaria de enfermedades crónicas

***Estas recomendaciones no aplican a las personas que están considerando utilizar la terapia hormonal para tratar los síntomas menopáusicos ni a aquellas que tienen menopausia prematura o inducida quirúrgicamente.*

Qué hacer

Las mujeres menopáusicas que piensen que la terapia hormonal las mantendrá libres de enfermedades crónicas deben seguir las recomendaciones de la Comisión de Servicios Preventivos de

Estados Unidos y evitar el uso de estos medicamentos con este fin. Aquellas que padezcan síntomas menopáusicos de moderados a graves y no corran riesgo de padecer enfermedades cardíacas, coágulos sanguíneos, cáncer de mama o accidentes

cerebrovasculares pueden utilizar la dosis eficaz más baja de estos medicamentos, durante el menor tiempo posible, para aliviar estos síntomas.

Entre las estrategias eficaces para prevenir la osteoporosis posmenopáusicas se incluyen la práctica regular de ejercicio y una dieta saludable rica en calcio y vitamina D. Las mujeres posmenopáusicas de 65 años o más, a las que se haya diagnosticado osteoporosis y presenten un riesgo elevado de fracturas, pueden plantearse un uso limitado de bifosfonatos orales, como el alendronato (Binosto, Fosamax), teniendo en cuenta los riesgos de estos medicamentos, como se explica en nuestro número de octubre de 2021 de Worst Pills, Best Pills News [17].

Notifique todos los acontecimientos adversos graves relacionados con medicamentos al programa de notificación de acontecimientos adversos MedWatch de la FDA visitando el sitio <http://www.fda.gov/MedWatch> o llamando al 800-FDA-1088.

Referencias

- Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factors related to age at natural menopause: Longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol.* 2013;178(1):70-83.
- Arias E, Tejada-Vera B, Kochanek KD, Ahmad FB. Provisional life expectancy estimates for 2021. *Vital Statistics Rapid Release*; no 23. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. August 2022.
- Pfizer, Inc. Label: Conjugated estrogens (PREMARIN). November 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/004782s176lbl.pdf. Accessed February 7, 2023.
- Pfizer, Inc. Label: conjugated estrogens and medroxyprogesterone (PREMPRO). November 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020527s065lbl.pdf. Accessed February 7, 2023.
- Food and Drug Administration. Menopause: Medicines to help you. August 22, 2019. <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/menopause-medicines-help-you>. Accessed February 8, 2023.
- Food and Drug Administration. FDA facts: The risks of promoting unapproved uses. December 21, 2017. <https://www.fda.gov/about-fda/innovation-fda/fda-facts-risks-promoting-unapproved-uses>. Accessed February 8, 2023.
- Ibid.*
- Huang AJ, Grady D. Menopausal hormone therapy for prevention of chronic conditions: When is enough, enough? *JAMA.* 2022;328(17):1712-1713.
- US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2017;318(22):2224-2233.
- US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2022;328(17):1740-1746.
- Gartlehner G, Patel SV, Reddy S, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2022;328(17):1747-1765.
- US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2022;328(17):1740-1746.
- Gartlehner G, Patel SV, Reddy S, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2022;328(17):1747-1765.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353-1368.
- US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2022;328(17):1740-1746.
- Ibid.*
- Oral bisphosphonates for osteoporosis: Important warnings. *Worst Pills, Best Pills News.* October 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1425>. Accessed February 10, 2023.

Ácido tranexámico para la menorragia: trombosis y embolia

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 106

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (3)

Tags: antifibrinolítico, trombosis venosa, trombosis arterial

El ácido tranexámico es un antifibrinolítico que se usa para tratar diversas hemorragias, incluyendo la menorragia. Conlleva un riesgo de trombosis venosa y arterial [1]. La magnitud de este riesgo se ha determinado mediante los resultados de un estudio en el que se dio seguimiento a largo plazo a decenas de miles de pacientes [2].

En Dinamarca, se estableció una cohorte de alrededor de dos millones de mujeres de entre 15 y 49 años usando varias bases de datos de servicios de salud. Se utilizaron muchos criterios de exclusión, principalmente antecedentes de histerectomía, cáncer, diabetes, tromboembolismo, o el uso de tratamientos hormonales o anticoagulantes. La exposición al ácido tranexámico se estimó con los datos de dispensación de las farmacias. La dosis más frecuente de ácido tranexámico que se usó para tratar la menorragia fue de 1 g tres veces al día, durante cinco días.

Durante el período de 1996-2017, la mediana del seguimiento que se dio a las pacientes fue de 5,3 años.

De ellas, 3392 padecieron un episodio de tromboembolismo venoso por primera vez, incluyendo 932 casos de embolia pulmonar; 4198 padecieron un episodio trombótico arterial por primera vez, incluyendo 1343 casos de infarto del miocardio. Se dispensó ácido tranexámico, al menos una vez, a 63.896 mujeres. Alrededor del 70% tenían entre 40 y 49 años. Para aproximadamente tres de cada cuatro mujeres, solo se había dispensado una prescripción que, en la mayoría de los casos, equivalía a uno o dos tratamiento de cinco días. En general, en esta población, el uso de ácido tranexámico disminuyó durante el transcurso del estudio.

La exposición al ácido tranexámico se asoció a un riesgo cuatro veces mayor de padecer tromboembolismo venoso en comparación con quienes no fueron expuestas, con una razón de tasas de incidencia ajustada de 4.0 (intervalo de confianza del

95% [IC95] 1,8-8,8). La exposición no pareció aumentar el riesgo de trombosis arterial.

En la práctica, el *ácido tranexámico*, cuando se usa de manera ocasional para tratar la menorragia, conlleva un riesgo de trombosis, sobre todo venosa, que puede ser grave. Estos efectos adversos graves son desproporcionados cuando el objetivo es reducir la hemorragia que, aunque puede ser molesta, no es grave. En los casos de menorragia grave asociada a un mioma

uterino, la primera elección es un dispositivo intrauterino con *levonorgestrel* [3].

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Tranexamic acid: deaths from thrombosis” *Prescrire Int* 2019; 28 (209): 267.
2. Meaidi A et al. “Oral tranexamic acid and thrombosis risk in women” *EClinicalMedicine* 2021; (35): 8 pages.
3. Prescrire Rédaction “Fibromyome utérin” *Premiers Choix Prescrire*, updated April 2022: 5 pages.

Alergia confirmada a la clorhexidina: una muerte que pudo haberse prevenido

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 107

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: detección de alergias, anestésico local, alergia a anestésico local, shock anafiláctico

El Centro de Farmacovigilancia de los Países Bajos (Lareb) ha recibido la notificación de un caso de shock anafiláctico en un paciente de edad avanzada, que ocurrió 10 minutos después de que se usara el producto Instillagel para insertar un catéter urinario. La marca comercial no indica que este gel uretral contiene *clorhexidina*, un antiséptico, y *lidocaína*, un anestésico local. El paciente tenía una alergia confirmada a la *clorhexidina*. Fue reanimado, pero murió dos meses después debido a las consecuencias del shock anafiláctico [1].

El equipo de profesionales de la salud y un instituto holandés que se dedica a la prevención de incidentes relacionados con medicamentos investigaron este suceso. Entre los factores implicados, identificaron el desconocimiento de la alergia de este paciente a la *clorhexidina* y el desconocimiento de las sustancias presentes en medicamentos y dispositivos médicos que pueden provocar una reacción alérgica [1].

Ya se habían informado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo en ocasiones reacciones anafilácticas mortales, con el uso de la *clorhexidina* [2,3]. Los pacientes y los trabajadores de la salud están en contacto frecuente con este fármaco (lo que, en ocasiones, provoca una sensibilización), debido a que está presente en muchos productos de uso frecuente, por ejemplo, medicamentos de uso tópico, enjuagues bucales, apósitos y sondas. Después de una primera reacción alérgica, es difícil

evitar exponerse de nuevo. En muchos casos, se desconoce que este antiséptico está presente, y no se ha demostrado el beneficio de usarlo [1-5].

En la práctica, la *clorhexidina* es un alérgeno. Cuando ocurra una reacción de índole alérgica asociada a un procedimiento médico en el que se la haya usado, se debería considerar que podría haber sido provocada por este fármaco. Es importante que el paciente (y su familia y amigos) se familiaricen con esta información, y que se incluya en su historia clínica. Al prescribir, dispensar o administrar un producto que contiene *clorhexidina*, es muy importante preguntar si el paciente es alérgico; si es necesario, se debe corroborar esta información con su historia clínica. Si existe una alergia comprobada, se debe leer la composición del producto.

Referencias

1. Instituut Verantwoord Medicijngebruik - Voorkomen Medicatie Incidenten “Praktijkprikkel Anafylaxie bij bekende chloorhexidineallergie” *Praktijk prikkel* 2022; (8): 2 pages.
2. Prescrire Editorial Staff “Chlorhexidine: anaphylaxis following skin application” *Prescrire Int* 2017; 26 (188): 296.
3. Opstrup MS et al. “Chlorhexidine allergy: On the rise and often overlooked” *Curr Allergy Asthma Rep* 2019; 19 (5): 23.
4. Prescrire Rédaction “Exposition professionnelle des soignants aux médicaments: bilan des notifications en France de 2009 à 2019” *Rev Prescrire* 2022; 42 (460): 111-112.
5. Prescrire Rédaction “Lidocaïne + chlorhexidine en gel urétral (Instillagel®). Des risques mais pas d’avantage en termes d’efficacité” *Rev Prescrire* 2003; 23 (239): 337-338.

Corticoides tópicos en la infancia

Marta Ramos

Bol Inf Farmacoter Navar. 2022;30 (3):1-18

<https://doi.org/10.54095/BITN20223003>

Los corticoides tópicos son un grupo de medicamentos indicados en el tratamiento de múltiples procesos inflamatorios cutáneos como dermatitis atópica, seborreica y psoriasis. Su estructura molecular determina no sólo su potencia de acción sino también la posibilidad de producir efectos adversos. Cuando se precisa una acción potente, los corticoides de nueva generación son los que ofrecen mejor perfil de seguridad. La piel de los niños, especialmente de los lactantes, facilita la absorción de los medicamentos tópicos, lo que hace imprescindible determinar en cada caso la forma farmacéutica más adecuada, y especificar la cantidad, modo de aplicación y duración del tratamiento. En la

mayoría de los casos, una sola aplicación al día es suficiente. Si se realiza una aplicación correcta, los efectos adversos son escasos, más frecuentes a nivel local y reversibles en su mayor parte al finalizar el tratamiento. A pesar de que son medicamentos seguros, es muy habitual que los pacientes y sus familias presenten preocupación, resistencia o miedo cuando se pautan un corticoide tópico, por lo que es importante explorar esta posibilidad y resolver las dudas que se presenten.

Puede descargar el documento completo en este enlace
http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/B0CAB3FF-9529-4538-BA86-F058C11C2D0B/485687/Bit_v30n4.pdf

El Anexo 1 está disponible en
http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/B0CAB3FF-9529-4538-BA86-F058C11C2D0B/485676/Bit_v30n3Anexo1.pdf

La hoja de información para pacientes y cuidadores se puede obtener en: http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/B0CAB3FF-9529-4538-BA86-F058C11C2D0B/485677/Bit_v30n3Corticoides_topicos.pdf

Colesterol y prevención primaria de la enfermedad cardiovascular: el debate continúa

INFAC 2022; 30 (7)

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2022/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_30_7_colesterol_enfermedad_cardiovascular.pdf (de libre acceso en español)

Introducción

El manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular (FRCV) se abordó en una Guía de Práctica Clínica (GPC) de Osakidetza-Departamento de Salud cuya última actualización se publicó en 2017 como GPC del Sistema Nacional de Salud (GPC SNS-Osteba).

Desde entonces se han publicado nuevos ensayos clínicos, HOPE-3 en prevención primaria y otros relativos a los inhibidores de la PCSK-9 (IPCSK9) en prevención secundaria, nuevos metaanálisis (MA) y se han actualizado GPC internacionales de amplia repercusión que abordan el tratamiento farmacológico de los lípidos como FRCV: la británica del NICE 2016 y el documento de resumen de 2021, la del servicio de prevención estadounidense TaskForce 2022, la estadounidense de la AHA/ACC 2018 y la europea de la ESC/EAS 2019.

En prevención secundaria hay acuerdo en recomendar el tratamiento con estatinas, ya que la evidencia sobre su eficacia es de alta calidad.

Sin embargo, en prevención primaria, el enfoque y las recomendaciones difieren sustancialmente entre las GPC. En parte, esta variabilidad se debe a que la evidencia en prevención primaria es de menor calidad. Con la excepción del ensayo HOPE-32, apenas hay nuevas evidencias relevantes en prevención primaria, y los diversos MA publicados (en los que se basan las actualizaciones de las guías) incluyen prácticamente los mismos ensayos clínicos, analizados bajo distintas perspectivas. Otros factores que pueden explicar esta variabilidad son:

- Autoría: los organismos públicos como el NICE tienden a incorporar un enfoque más poblacional y criterios de coste-efectividad frente a las guías elaboradas por las sociedades científicas.
- Metodología de elaboración: basadas en la evidencia vs. consenso de expertos. Solo una minoría de las recomendaciones de grado fuerte se basan en evidencia de alta calidad.
- Interpretación de la evidencia: algunas guías tienden a extrapolar la evidencia a poblaciones o situaciones no evaluadas en los ensayos clínicos (p.ej. resultados de prevención secundaria extrapolados a población de riesgo moderado). También se extrapolan conceptos teóricos sin evidencia que lo avale (p.ej. objetivos c-LDL).

- Conflictos de interés: a modo de ejemplo, sólo dos de los 21 autores de la GPC europea sobre el tratamiento de las dislipemias no tiene conflictos de interés con la industria farmacéutica. Está demostrado que la presencia de conflictos de interés se relaciona con recomendaciones al uso de los medicamentos de las empresas que financian a los autores de las GPC.

El objetivo de este INFAC es revisar la vigencia de las recomendaciones en el tratamiento farmacológico de los lípidos como FRCV en prevención primaria de la ECV de la Guía del SNS-Osteba, en base a los nuevos estudios y a las nuevas actualizaciones de otras GPC de amplia difusión. La tabla resumen de las GPC de lípidos en prevención primaria de la ECV recoge las recomendaciones de las mismas en relación a las cuestiones que se van a abordar.

Aunque no se aborden en este boletín, la dieta saludable, la práctica del ejercicio físico, la deshabituación tabáquica o la disminución del consumo de alcohol son intervenciones que se deben proponer independientemente de que se inicie o no tratamiento farmacológico.

Recomendaciones

La decisión de tratar con estatinas debe basarse en el cálculo del riesgo cardiovascular (RCV), utilizando una ecuación de cálculo de riesgo validada en su población; en general se recomienda iniciar el tratamiento con un RCV por encima del 10% a 10 años.

En las personas entre 40 y 75 años con niveles de riesgo coronario >10% según Regicor, se recomienda iniciar tratamiento con estatinas. Esta indicación debe ir precedida y/o acompañada de recomendaciones en el estilo de vida cardiosaludable.

En general, en personas entre 40 y 75 años con niveles de riesgo coronario <10% según Regicor, se recomienda no iniciar tratamiento con estatinas, con las siguientes consideraciones:

- En niveles de riesgo coronario próximos al 10%, considerar la presencia de factores potenciadores de riesgo en la toma de decisiones
- –En niveles de riesgo coronario <5% se recomienda no iniciar tratamiento con estatinas
- Estas indicaciones de tratamiento siempre deben ir precedidas y/o acompañadas de recomendaciones de estilo de vida cardiosaludable

En pacientes con cifras de c-LDL ≥ 190 mg/dL, se recomienda valorar la presencia de dislipemias genéticas y de posibles factores potenciadores del RCV. Se sugiere iniciar tratamiento con estatinas, junto con recomendaciones en el estilo de vida cardiosaludable, independientemente del riesgo coronario

La toma de decisiones para el uso de estatinas debe considerar el riesgo basal individual, la reducción del riesgo absoluto y si la reducción del riesgo justifica los daños potenciales y el tomar un medicamento diario de por vida.

En general, se recomienda utilizar dosis moderadas de estatinas, sin necesidad de intensificar el tratamiento en base a niveles objetivo de c-LDL.

En algunos pacientes de muy alto RCV (por ejemplo, aquellos con Regicor $>20\%$), el tratamiento con dosis altas de estatinas podría ser una opción razonable.

Se sugiere no utilizar la combinación de ezetimiba ni de IPCSK9 con estatinas en prevención primaria.

Se recomienda estimar el riesgo coronario mediante la ecuación de Regicor en pacientes diabéticos sin ECV para tomar decisiones de intervención hipolipemiente.

Se recomienda el inicio del tratamiento con dosis moderadas de estatinas en pacientes diabéticos tipo 2 entre 40 y 75 años con un riesgo coronario $>10\%$ según Regicor.

En personas mayores de 75 años, la decisión de iniciar el tratamiento con estatinas debe hacerse de manera individualizada, tras discutir con los pacientes los potenciales beneficios y riesgos.

Si se inicia un tratamiento, puede ser razonable hacerlo con dosis moderadas de estatinas. En caso de comorbilidades, insuficiencia renal o posibles interacciones, iniciar a dosis bajas. Hay que plantearse la deprescripción según situación clínica del paciente y valorando beneficios y riesgos.

Puede leer el artículo completo en español en el enlace del acápite

Las gliptinas para la diabetes tipo 2, designadas como "No Usar", también aumentan el riesgo de inflamación de la vesícula biliar (*"Do Not Use" Type 2 Diabetes Gliptin Drugs Also Raise Risk of Gallbladder Inflammation*) Worst Pills, Best Pills. Marzo de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, alogliptina, Nesina, linagliptina, Tradjenta, saxagliptina, Onglyza, sitagliptina, Januvia, flozinas, miméticos de la incretina, dulaglutida, Trulicity, exenatida, Bydureon Bcise, Byetta, liraglutida, Saxenda, Victoza, la lixisenatida, Adlyxin, semaglutida, Ozempic, Rybelsus, Wegovy, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1

Las gliptinas, o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), son una familia de fármacos que se utilizan para tratar la diabetes tipo 2 [1]. Este subconjunto de medicamentos denominados fármacos basados en incretina, se toman por vía oral e incluyen a la alogliptina (Nesina), la linagliptina (Tradjenta), la saxagliptina (Onglyza) y la sitagliptina (Januvia). El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha clasificado a todos los fármacos de esta familia como medicamentos "No usar", ya que sus limitados beneficios para reducir los niveles de azúcar en la sangre no compensan sus notables riesgos, los cuales incluyen dolor articular intenso, pancreatitis aguda, insuficiencia cardíaca y reacciones cutáneas graves [2].

Un nuevo estudio publicado en junio de 2022 en la revista médica *British Medical Journal* (BMJ) [3] demostró que, en comparación con otros fármacos para la diabetes, las gliptinas ponen a los pacientes en un mayor riesgo relativo de padecer una serie de enfermedades biliares o de la vesícula biliar, como cálculos biliares (colecistitis) e inflamación de la vesícula biliar (colecistitis, afección que suele requerir la extirpación quirúrgica de la vesícula biliar). Aunque el riesgo absoluto de estos efectos adversos fue relativamente bajo, con unos 11 casos adicionales por 10.000 años-persona, estos se suman a los numerosos riesgos ya conocidos de estos medicamentos.

Las familias de medicamentos incluidas en el estudio

Cuando los pacientes con diabetes de tipo 2 no pueden mantener el nivel adecuado de azúcar en la sangre solo con dieta y ejercicio, los médicos les pueden recetar uno o más medicamentos para la diabetes.

Existen varios tipos de medicamentos que actúan de distintas formas para reducir los niveles de azúcar en la sangre.

El nuevo estudio comparó a las gliptinas con varias otras familias de fármacos para la diabetes en dos metaanálisis distintos (estudios que analizan datos agrupados de otros múltiples estudios) [4]. Un metaanálisis incluyó 82 ensayos clínicos que compararon a las gliptinas con fármacos no basados en incretina, o con placebo. En otro metaanálisis, los investigadores incluyeron 184 estudios que compararon a las gliptinas con otras dos clases de medicamentos para la diabetes (agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 y flozinas), o con la atención estándar, con otros tipos de fármacos para la diabetes o con placebo.

Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1

Los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (también denominados miméticos de incretinas) están basados en la incretina, (al igual que las gliptinas), aunque casi todos los fármacos de esta clase son inyectables. Los miméticos de la incretina incluyen a la dulaglutida (Trulicity), la exenatida (Bydureon Bcise, Byetta), la liraglutida (Saxenda, Victoza), la lixisenatida (Adlyxin) y la semaglutida (Ozempic, Rybelsus, Wegovy). Los medicamentos de esta familia también han sido designados como "No usar" por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen, ya que los beneficios limitados de estos fármacos no compensan los efectos adversos graves —

incluyendo riesgos cardiovasculares, la pancreatitis y el cáncer de páncreas y tiroides [5].

Flozinas

A diferencia de las gliptinas y los miméticos de la incretina, las "flozinas" o inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) son fármacos para la diabetes no basados en la incretina. Las flozinas se toman por vía oral e incluyen la canagliflozina (Invokana), la dapagliflozina (Farxiga), la empagliflozina (Jardiance) y la ertugliflozina (Steglatro).

Los resultados del nuevo estudio [6]

El conjunto de estudios que compararon a las gliptinas, flozinas y miméticos de la incretina, entre sí, con el placebo o con otros fármacos antidiabéticos, reveló que los pacientes con diabetes tipo 2 presentaban un mayor riesgo de desarrollar enfermedades biliares o de la vesícula biliar cuando tomaban uno de los dos fármacos basados en incretina, gliptinas o miméticos de la incretina, en comparación con los pacientes que tomaban flozinas, otros medicamentos para la diabetes o placebo.

Por ejemplo, en comparación con los pacientes que tomaban flozinas, los que tomaban gliptinas tenían un riesgo relativo un 55% mayor de desarrollar inflamación de la vesícula biliar, y los que tomaban miméticos de la incretina tenían un riesgo relativo un 46% mayor. Los pacientes que tomaban gliptinas o miméticos de la incretina tenían un 31% y un 46% más de probabilidades de desarrollar cálculos biliares, respectivamente, que los que tomaban flozinas.

En el otro conjunto de ensayos clínicos que compararon a las gliptinas con los fármacos no basados en la incretina, o con placebo, las gliptinas también aumentaron el riesgo relativo de inflamación de la vesícula biliar, en comparación con los otros tratamientos. Por ejemplo, los pacientes que tomaban gliptinas tenían un 43% más de riesgo relativo de desarrollar inflamación de la vesícula biliar que los del grupo de control, riesgo que aumentaba al 51% cuando los pacientes tomaban gliptinas durante 26 semanas o más. Sin embargo, el estudio también reveló que las gliptinas solo aumentaban mínimamente el riesgo relativo de cálculos biliares de los pacientes y no provocaban un mayor riesgo de enfermedades biliares, en comparación con los fármacos no basados en la incretina o el placebo.

Los principales riesgos asociados al tratamiento a largo plazo son especialmente preocupantes, ya que los pacientes suelen tomar este tipo de fármacos durante un período más largo que cuando participan en los ensayos clínicos. Esto podría significar que el

riesgo de enfermedades biliares y de la vesícula biliar de los pacientes es aún mayor que el que se indica en este estudio.

Qué hacer

No utilice ninguna de las gliptinas o miméticos de la incretina comentados en este artículo, ya que no hay evidencia contundente de que estas ofrezcan mayores beneficios a los pacientes que otros medicamentos para la diabetes, sino que más bien se asocian a efectos adversos significativos. Si está tomando alguno de los medicamentos descritos anteriormente, consulte a su médico para cambiar a otro medicamento para la diabetes que sea más seguro. No suspenda ningún medicamento antes de consultar a su médico.

Si está tomando gliptinas o miméticos de la incretina y experimenta síntomas relacionados con la inflamación de la vesícula biliar —incluyendo dolor intenso en la parte superior derecha del abdomen (que a menudo surge tras una comida de alto contenido graso), junto con náuseas, vómitos y fiebre—, pregunte a su médico si podrían estar relacionados con el medicamento.

Notifique todos los efectos adversos graves relacionados con las gliptinas u otros medicamentos al programa de notificación de efectos adversos MedWatch de la FDA visitando <http://www.fda.gov/MedWatch> o llamando al 800-FDA-1088.

Referencias

1. A Review of the 'Gliptin' Diabetes Drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. March 2012. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/784>. Accessed December 19, 2022.
2. Food and Drug Administration Warns of Severe Joint Pain with Diabetes Drug. *Worst Pills, Best Pills News*. September 2015. <https://www.worstpills.org/e-alerts/view/116>. Accessed December 19, 2022.
3. He L, Wang J, Ping F, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2022;377:e068882
4. He L, Wang J, Ping F, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2022;377:e068882
5. Incretin-Mimetic Drugs: Do Not Use to Treat Diabetes. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1047>. Accessed December 6, 2022.
6. He L, Wang J, Ping F, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network under meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2022;377:e068882

Insulina glargina concentrada, Toujeo: de Uso Limitado para la diabetes

(Concentrated Insulin Glargine, TOUJEO: Limited Use for Diabetes)

Worst Pills, Best Pills. Abril de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: tratamientos con insulinas, Lantus, Basaglar, tiazolidinedionas, glitazonas, pioglitazona, Actos

Toujeo es una forma concentrada de la insulina sintética conocida como insulina glargina. Contiene 300 unidades por mililitro (U/mL) de insulina glargina y fue aprobada por la FDA en 2015 para tratar la diabetes mellitus [1]. En 2016, el Grupo de

Investigación en Salud de Public Citizen designó esta forma de insulina como "No usar durante siete años", porque el fármaco no suponía un gran avance para el tratamiento de la diabetes — en comparación con formulaciones de insulina glargina con 100 U/mL [Lantus] (de mayor antigüedad, mayor concentración y administrada una vez al día), que pasó a estar disponible en

forma biosimilar [Basaglar] en 2016— y también porque aún no se conocían los efectos adversos a largo plazo de Toujeo [2].

Ahora que han transcurrido siete años desde la aprobación de Toujeo sin que se hayan detectado nuevos problemas de seguridad importantes, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen lo ha designado como de Uso Limitado, es decir, un tratamiento para la diabetes que solo se debe utilizar si el paciente ha recibido tratamiento con formas de insulina menos concentradas y más baratas, y se ha comprobado que es insuficiente.

Toujeo frente a otras insulinas

La insulina glargina sigue siendo la insulina que más se receta en EE UU. Cabe destacar que Sanofi-Aventis desarrolló tanto Lantus como Toujeo. En un esfuerzo por aumentar su participación en el mercado, Sanofi-Aventis intentó (sin éxito) persuadir a la FDA para que permitiera etiquetar a Toujeo como una alternativa más eficaz y segura que Lantus, que perdió la protección de patente en 2016 [3]. La FDA denegó esta solicitud porque la evidencia de cuatro ensayos clínicos solo demostraba que tras seis meses de tratamiento Toujeo no era inferior a Lantus (ni mejor que esta) en la reducción de los niveles de hemoglobina A1c en la sangre (la HbA1c, una medida del control del azúcar en sangre a largo plazo de un paciente) [4]. Además, los sujetos que recibían Toujeo, necesitaban en promedio dosis más altas del fármaco que los sujetos que recibían Lantus. De hecho, los responsables médicos de la FDA llegaron a la conclusión de que podría ser menos eficaz que Lantus para reducir el azúcar en la sangre, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento [5]. En consecuencia, desde 2015, el etiquetado/ficha técnica del producto Toujeo incluye una advertencia sobre el riesgo de hiperglucemia (niveles elevados de azúcar en sangre) durante las primeras semanas de tratamiento [6, 7].

Desde agosto de 2022, el etiquetado/ficha técnica que aprobó la FDA para Toujeo confirma que para controlar el azúcar en sangre en pacientes con diabetes no es mejor que Lantus, según los datos de varios ensayos clínicos aleatorizados en adultos, adultos mayores y niños [8].

Un estudio observacional realizado en 2020 en pacientes con diabetes de tipo 2 en Japón ofrece parte de la información publicada más recientemente sobre la seguridad y eficacia de Toujeo, en comparación con otros productos de insulina. Estos investigadores dieron seguimiento a 1.227 pacientes que comenzaron a utilizar insulina y a otros 3.394 pacientes que sustituyeron otra forma de insulina por Toujeo. Descubrieron que los niveles de HbA1C disminuyeron una media del 9,8% al 7,8% tras 12 meses de uso de Toujeo en pacientes que no se habían tratado previamente con insulina, pero dichos niveles solo disminuyeron una media del 8,0% al 7,8% en los que cambiaron a otras formas de insulina [9].

Además, la hipoglucemia sintomática (bajos niveles de azúcar en la sangre) fue similar en ambos grupos de pacientes, produciéndose en el 3% de los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con insulina y en el 4% de los que cambiaron a otras formas de insulinas.

Riesgos asociados a Toujeo

La hipoglucemia grave —un grave problema de seguridad en todos los productos de insulina— puede provocar pérdida de conciencia, convulsiones o incluso la muerte. Los datos de los ensayos clínicos previos a la aprobación sugieren que Toujeo puede aumentar el riesgo de hipoglucemia grave en algunos pacientes diabéticos. Por ejemplo, la incidencia de hipoglucemia grave nocturna durante el sueño fue ligeramente mayor en los pacientes con diabetes de tipo 1 tratados con Toujeo (2,2%), que en los que usaban Lantus (1,8%) [10]. La hipoglucemia diurna grave fue más frecuente en los pacientes con diabetes de tipo 2 que usaban Toujeo (4%), que en los que usaban Lantus (2,5%) [11]. En el etiquetado de agosto de 2022 se informa que entre el 5% y el 7% de los pacientes que tomaban Toujeo varias veces al día experimentaron hipoglucemia grave (que requirió la asistencia de otra persona para reanimarlos) durante un período de prueba de 26 semanas [12].

Toujeo también se asocia a un mayor riesgo de reacciones alérgicas graves y potencialmente mortales. En los ensayos clínicos, los sujetos con diabetes tipo 1 tuvieron más probabilidades de experimentar una reacción alérgica con Toujeo (6,6%) que con Lantus (4,6%). De hecho, durante los ensayos clínicos, se notificaron tres casos de reacciones alérgicas graves —que incluyeron insuficiencia respiratoria aguda (dificultad respiratoria repentina)— en sujetos tratados con Toujeo; en cambio no se notificó ningún caso de reacción alérgica en los sujetos que recibieron Lantus [13]. La insuficiencia respiratoria fue también la causa de muerte de un paciente que recibió Toujeo durante los ensayos clínicos.

El etiquetado/ficha técnica de Toujeo de agosto de 2022 señala además que las reacciones adversas más frecuentes en adultos con diabetes fueron el resfriado común y las infecciones de las vías respiratorias altas, las cuales se produjeron en el 6% y el 13% de los pacientes [14].

También se produjeron con mayor frecuencia reacciones en la zona de la inyección, sobre todo hematomas y dolor, en los pacientes con diabetes tipo 1 tratados con Toujeo. El etiquetado/ficha técnica de Toujeo, al igual que el de Lantus y la mayoría de los demás productos de insulina, advierte sobre un mayor riesgo de retención de líquidos, la cual puede ocasionar o empeorar la insuficiencia cardíaca —cuando el medicamento se utiliza con otra clase de medicamentos para la diabetes, conocidos como tiazolidinedionas o glitazonas (por ejemplo, la pioglitazona [Actos])—, así como un mayor riesgo de hipopotasemia (niveles bajos de potasio en sangre), que puede provocar arritmias (alteraciones del ritmo cardíaco) o la muerte. Se puede producir lipodistrofia (depresiones o engrosamiento de la piel) en la zona de la inyección, lo que puede alterar la absorción de la insulina si se vuelve a utilizar el lugar afectado [15].

Qué hacer

Le recomendamos que utilice Toujeo únicamente después de haber probado otras insulinas, como Lantus, Basaglar y la insulina NPH (Humulin, Novolin).

Contacte inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas mientras utiliza Toujeo [16]:

- erupción cutánea, urticaria o comezón en todo el cuerpo

- sibilancias o dificultad para respirar
- síntomas de hipoglucemia, incluyendo taquicardia, temblores, sudoración, nerviosismo o ansiedad, confusión y mareos
- hinchazón de ojos, cara, labios, lengua o garganta
- dificultad para tragar
- ronquera
- calambres musculares

También debe ponerse en contacto con su médico si durante el uso de Toujeo siente que alguno de los siguientes síntomas es grave o no desaparece [17]:

- enrojecimiento, hinchazón, dolor o comezón en la zona de la inyección
- cambios en el tacto de la piel, engrosamiento de la piel (acumulación de grasa) o una pequeña depresión en la piel (descomposición de la grasa)
- fiebre, tos, dolor de garganta u otros signos de infección.

Siempre que esté en tratamiento con insulina, es importante que practique ejercicio físico y siga una dieta saludable, los cuales suelen ser fundamentales para controlar los niveles de azúcar en la sangre.

Referencias

1. Sanofi-Aventis. Label: insulin glargine (TOUJEO U-300), August 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/206538s016lbl.pdf. Accessed February 7, 2023.
2. *Worst Pills Best Pills News*. Insulin Glargine (TOUJEO): Do Not Use for Seven Years. November 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1068>. Accessed February 7, 2023.
3. Yanoff L. Cross Disciplinary Team Leader Review for TOUJEO (insulin glargine) NDA 206538. February 3, 2015. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206538Orig1s000CrossR.pdf. Accessed February 7, 2023.
4. *Worst Pills Best Pills News*. Insulin Glargine (TOUJEO): Do Not Use for Seven Year. November 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1068>. Accessed February 7, 2023.
5. Condarco T. Medical Review for TOUJEO (insulin glargine) NDA 206538. January 21, 2015. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206538Orig1s000MedR.pdf. Accessed February 7, 2023.
6. *Worst Pills Best Pills News*. Insulin Glargine (TOUJEO): Do Not Use for Seven Year. November 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1068>. Accessed February 7, 2023.
7. Sanofi-Aventis. Label: insulin glargine (TOUJEO U-300), August 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/206538s016lbl.pdf. Accessed February 7, 2023.
8. *Ibid*.
9. Odawara M, Matsuhisa M, Hirose T et al. Effectiveness and safety of insulin glargine 300 unit/mL in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: a 12-month post-marketing surveillance study (X-STAR study). *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(14):1771-1780.
10. Condarco T. Medical Review for TOUJEO (insulin glargine) NDA 206538. January 21, 2015. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206538Orig1s000MedR.pdf. Accessed February 7, 2023.
11. *Ibid*.
12. Sanofi-Aventis. Label: insulin glargine (TOUJEO U-300), August 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/206538s016lbl.pdf. Accessed January 24, 2023.
13. Condarco T. Medical Review for TOUJEO (insulin glargine) NDA 206538. January 21, 2015. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206538Orig1s000MedR.pdf. Accessed February 7, 2023.
14. Sanofi-Aventis. Label: insulin glargine (TOUJEO U-300), August 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/206538s016lbl.pdf. Accessed February 7, 2023.
15. *Ibid*.
16. MedlinePlus. Insulin Glargine (rDNA origin) Injection. August 15, 2022. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a600027.html>. Accessed February 14, 2023.
17. *Ibid*.

Oseltamivir. Evaluación del uso de oseltamivir para prevenir la hospitalización de pacientes ambulatorios con gripe: Una revisión sistemática y meta-análisis.

(*Evaluation of Oseltamivir Used to Prevent Hospitalization in Outpatients with Influenza: A Systematic Review and Meta-analysis*)

Hanula R, Bortolussi-Courval É, Mendel A, Ward BJ, Lee TC, McDonald EG.

JAMA Intern Med. 12 de junio de 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0699

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2805976> (disponible en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: tratamiento de enfermedades víricas, tratamiento de la gripe, tratamiento inútil, efectos adversos de tratamientos inútiles

Puntos clave

Pregunta. Administrar oseltamivir a pacientes ambulatorios adolescentes y adultos con gripe confirmada ¿Se asocia con una reducción del riesgo de primera hospitalización?

Hallazgos. En esta revisión sistemática y metaanálisis de 15 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron a 6.295 pacientes, en comparación con el placebo o el tratamiento estándar, el oseltamivir no se asoció con una reducción del riesgo de primera hospitalización. Los resultados fueron similares en un subgrupo

de pacientes considerados con alto riesgo de hospitalización; sin embargo, los intervalos de confianza fueron amplios.

Significado. Para determinar quién se podría beneficiar del tratamiento precoz con oseltamivir para prevenir la hospitalización, hay que hacer un ensayo con poder estadístico y con una población de alto riesgo adecuada.

Resumen

Importancia. A pesar de que se ha generalizado su uso, la evidencia proveniente de metaanálisis previos sobre si el oseltamivir disminuye el riesgo de hospitalización cuando se administra a pacientes ambulatorios llega a conclusiones

contradictorias. Todavía no se ha hecho un metaanálisis incluyendo varios ensayos clínicos aleatorizados de gran tamaño iniciados por investigadores.

Objetivo. Evaluar la eficacia y la seguridad del oseltamivir en la prevención de la hospitalización de pacientes ambulatorios adolescentes y adultos infectados con el virus de la gripe.

Fuentes de datos. Se hicieron búsquedas en PubMed, Ovid MEDLINE, Embase, Europe PubMed Central, Web of Science, Cochrane Central, ClinicalTrials.gov y WHO International Clinical Trials Registry, cubriendo el periodo desde el inicio de las bases de datos hasta el 4 de enero de 2022.

Selección de estudios. Se incluyeron los ensayos clínicos aleatorios que comparaban el oseltamivir frente a placebo o controles no activos, en pacientes ambulatorios con infección gripal confirmada.

Extracción y síntesis de datos. En esta revisión sistemática y metaanálisis, se siguieron las guías de información Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). Dos revisores independientes (R.H. y É.B.C.) extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo mediante la Herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo (Cochrane Risk of Bias Tool 2.0). Cada tamaño del efecto se agrupó utilizando un modelo de efectos aleatorios de máxima verosimilitud restringida. La calidad de la evidencia se calificó mediante el Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE).

Resultados y medidas principales. Las tasas de hospitalización se agruparon como estimaciones del cociente de riesgos (RR) y de la diferencia de riesgos (DR) con intervalo de confianza (IC) del 95%.

Resultados: Se identificaron 2.352 estudios, de los que se incluyeron 15. La población infectada por intención de tratar (ITT) estaba compuesta por 6.295 individuos, y a un 54,7% se les prescribió oseltamivir. Teniendo en cuenta la población de todos los estudios, el 53,6% (5.610 de 10.471) eran mujeres y la edad media era de 45,3 (14,5) años. En general, el oseltamivir no se asoció con un menor riesgo de hospitalización en la población ITT (RR, 0,77; IC del 95%, 0,47-1,27; DR, -0,14%; IC del 95%, -0,32% a 0,16%).

El oseltamivir tampoco se asoció con una reducción de la hospitalización en los grupos de mayor edad (edad media ≥ 65 años: RR, 0,99; IC 95%, 0,19-5,13) ni en los pacientes considerados con mayor riesgo de hospitalización (RR, 0,90; IC 95%, 0,37-2,17). En términos de seguridad, la población que utilizó oseltamivir se asoció con un aumento de las náuseas (RR, 1,43; IC del 95%, 1,13-1,82) y los vómitos (RR, 1,83; IC del 95%, 1,28-2,63), pero no con acontecimientos adversos graves (RR, 0,71; IC del 95%, 0,46-1,08).

Conclusiones y relevancia: En esta revisión sistemática y metaanálisis de pacientes ambulatorios infectados con el virus de la gripe, el oseltamivir no se asoció con un menor riesgo de hospitalización, pero sí con un aumento de los acontecimientos adversos gastrointestinales. Para justificar su utilización para esta indicación hay que hacer un ensayo con un poder estadístico adecuado en una población de alto riesgo.

Tratamientos contra el cáncer

Inhibidores de la PARP y supervivencia global en cáncer de ovario, se recomienda una reevaluación en todos los ámbitos.

(PARP inhibitors and overall survival in ovarian cancer, reevaluation advised in all settings).

Olivier T, Prasad VJ

Cancer Res Clin Oncol (2023). <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04748-5>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-023-04748-5#citeas>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: tratamientos oncológicos que no alargan supervivencia global, medidas de impacto indirectas, indicadores subrogados

Los inhibidores de la PARP se consideraron el tratamiento revolucionario del cáncer de ovario de la última década. Fueron impulsados por sus resultados positivos en los ensayos y estuvieron respaldados por una justificación farmacológica original. Sin embargo, datos más maduros indicaron que eran perjudiciales para la supervivencia, por lo que en 2022 la FDA retiró a todos los inhibidores de PARP aprobados para la indicación que se aplica en los centros más avanzados (como monoterapia en el tratamiento de tercera línea o en líneas posteriores). También se restringieron otras dos indicaciones relacionadas con el mantenimiento tras recaída.

En este trabajo, basado en metaanálisis agrupados según la complejidad de los establecimientos de salud, cuestionamos una situación única en oncología: se observa un beneficio en la supervivencia cuando se utiliza como tratamiento de primera

línea, y al mismo tiempo, un descenso de la supervivencia cuando se utiliza como tratamiento en líneas posteriores. Esta característica original se podría explicar por la acción biológica única de los inhibidores de PARP -a través de la letalidad sintética- en pacientes con cáncer de ovario y deficiencia de reparación homóloga. Otra explicación involucraría el diseño de los ensayos: simplemente evitando la exposición de mujeres que ya hubieran recibido varias líneas de tratamiento a los inhibidores de PARP (el brazo experimental) se podría explicar por qué se observaron resultados beneficiosos al usarlos durante las primeras líneas de tratamiento y una disminución de su eficacia en las líneas posteriores. Las altas tasas de cruces de pacientes observadas en algunos ensayos apoyan aún más esta hipótesis alternativa.

Sostenemos que nuestro análisis y los recientes resultados de supervivencia de los inhibidores de PARP justifican una reevaluación completa del lugar que ocupan estos compuestos entre los tratamientos del cáncer de ovario.

Inhibidores del punto de control inmunitario. **Uso adyuvante y neoadyuvante de inhibidores de puntos de control inmunitarios en CPNM** (*Adjuvant and neoadjuvant use of immune checkpoint inhibitors in NSCLC*).

Walia A, Prasad V J

Cancer Res Clin Oncol (2023). <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04749-4> (De libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: ICI, ICI para tratar el cáncer de pulmón no microcítico, pembrolizumab

Resumen

El uso neoadyuvante y adyuvante de los inhibidores de los puntos de control inmunitarios (ICI) en los estadios iniciales del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) está aumentando, y a principios de 2023, la FDA aprobó el uso de pembrolizumab

como tratamiento adyuvante tras la resección quirúrgica y la quimioterapia. Sin embargo, los ensayos clínicos con estos agentes tienen varias limitaciones clave, incluyendo el uso de criterios de valoración indirectos que no han sido validados y no se ha demostrado que aporten beneficios de supervivencia. Se necesitan más datos que respalden los beneficios de los ICI en este contexto para justificar su uso a costa de mayores cargas financieras, tiempo y efectos adversos.

Tratamientos contra el dolor

La FDA actualiza la información sobre la prescripción de todos los analgésicos opioides para ofrecer orientaciones adicionales sobre su uso seguro

FDA, 13 de abril de 2023

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-actualiza-la-informacion-sobre-la-prescripcion-de-todos-los-analgescicos-opioides-para-ofrecer>

Como parte de su continuo esfuerzo por hacer frente a la crisis de los opioides en el país, la FDA está actualizando la información sobre la prescripción (en inglés) de los analgésicos opioides con el fin de ofrecer orientaciones adicionales sobre el uso de estos potentes medicamentos. Los analgésicos opioides son una opción terapéutica importante cuando se utilizan según lo prescrito; sin embargo, también tienen graves riesgos, como el uso indebido y el abuso, la adicción, la sobredosis y la muerte.

Aunque el número de recetas de analgésicos opioides ha disminuido considerablemente, las muertes por sobredosis relacionadas con opioides de venta con receta se han mantenido estables. Los datos también sugieren que:

- muchos problemas que ocasionan dolor agudo y se tratan en el ámbito ambulatorio no requieren más que unos pocos días de un analgésico opioide, aunque la dosis y la duración del tratamiento necesarias para controlar adecuadamente el dolor variarán en función de la causa subyacente y de los factores individuales del paciente.
- los pacientes que utilizan analgésicos opioides tras una intervención quirúrgica suelen tener tabletas sin usar, lo que puede suponer un riesgo de uso accidental, uso indebido y abuso, adicción y sobredosis, incluso por parte de niños y adolescentes.
- los analgésicos opioides de liberación y acción prolongada (ER/LA, por sus siglas en inglés) presentan riesgos únicos y sólo se deben utilizar en caso de dolor intenso y persistente.
- La FDA, basada en nuestra revisión de los datos disponibles, también ha determinado que se necesita una nueva advertencia sobre la hiperalgesia inducida por opioides (OIH, por sus siglas en inglés), que es cuando un opioide que se prescribe y se toma para aliviar el dolor provoca un aumento del dolor (llamado hiperalgesia) o un aumento de la sensibilidad al dolor (llamado alodinia). Aunque la OIH se puede producir con cualquier dosis de opioides, es más frecuente con dosis más

altas y un uso más prolongado. Esta condición puede ser difícil de reconocer y puede dar lugar a un aumento de la dosis de opioides que podría empeorar los síntomas y aumentar el riesgo de depresión respiratoria.

¿Qué está haciendo la FDA?

Estamos exigiendo varias actualizaciones a la información sobre la prescripción (en inglés) tanto para los analgésicos opioides de liberación inmediata (IR, por sus siglas en inglés) como para los de liberación prolongada/acción prolongada (ER/LA) (vea la Tabla de actualizaciones clave de las etiquetas de opioides). Esto incluye declarar que para todos los dolores el riesgo de sobredosis de opioides aumenta a medida que aumenta la dosis. Las actualizaciones de los opioides IR indican que estos productos no se deben utilizar durante un periodo prolongado a menos que el dolor siga siendo lo suficientemente intenso como para requerirlos y los tratamientos alternativos sigan siendo inadecuados, y que muchas afecciones de dolor agudo tratadas en el ámbito ambulatorio no requieren más que unos pocos días de un analgésico opioide. Esto puede incluir al dolor causado por diversas afecciones quirúrgicas o lesiones musculoesqueléticas. También estamos actualizando el uso aprobado de los analgésicos opioides ER/LA para recomendar que se reserven para el dolor intenso y persistente que requiera un periodo de tratamiento prolongado con un analgésico opioide diario y para el que las opciones de tratamiento alternativas sean inadecuadas.

Además, estamos añadiendo una nueva advertencia sobre la hiperalgesia inducida por opioides (OIH), tanto para los analgésicos opioides IR como los ER/LA. Esto incluye información que describe los síntomas que diferencian la OIH de la tolerancia a los opioides y el síndrome de abstinencia.

La información en el Recuadro de advertencia, la advertencia más destacada de la FDA, para todos los analgésicos opioides IR y ER/LA se actualizará y reordenará para resaltar la importancia de las advertencias relativas a la depresión respiratoria potencialmente mortal y los riesgos asociados al uso de

analgésicos opioides junto con benzodiazepinas u otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central (SNC). También es necesario introducir otros cambios en varias secciones de la información sobre la prescripción, incluidas las secciones Indicaciones y uso, Dosis y administración, y Advertencias y precauciones (vea la Tabla de Actualizaciones clave de las etiquetas de opioides). También exigimos que se actualicen las Guías del medicamento (en inglés) para informar a los pacientes y cuidadores sobre estos riesgos.

Estos cambios en la información para la prescripción tienen por objeto informar sobre la prescripción adecuada de los analgésicos opioides, reconociendo al mismo tiempo que siguen siendo una opción terapéutica importante en situaciones apropiadas, y que el tratamiento insuficiente del dolor (incluidas las interrupciones bruscas y la reducción forzada) conlleva sus propios riesgos, (en inglés), como otras afecciones e incluso el riesgo de consumo de sustancias ilícitas como autotratamiento. Estos cambios están diseñados para proporcionar la información esencial que los prescriptores necesitan para recetar analgésicos opioides adecuadamente, pero la información sobre la prescripción en sí misma no puede sustituir el juicio clínico individual y el diálogo con los pacientes sobre el control de su dolor.

¿Qué deben hacer los pacientes y cuidadores?

Tome siempre los opioides exactamente como se los hayan recetado. No aumente la dosis ni la tome con más frecuencia de lo indicado sin antes consultarlo con su profesional de la salud.

Hable con su profesional de la salud si su dolor aumenta, si se siente más sensible al dolor o si tiene un dolor nuevo, sobre todo al tocar algo o hacer otras cosas que no suelen doler, como peinarse.

Guarde los analgésicos opioides de forma segura, fuera de la vista y del alcance de los niños, y en un lugar al que no puedan acceder otras personas, incluyendo los que visiten su casa. No comparta estos medicamentos con nadie y deseche inmediatamente los opioides no utilizados o caducados o llévelos a un centro, lugar o programa de devolución de medicamentos (en inglés). Si se le provee, utilice los sobres de devolución prepagados que se incluyen con la receta.

Busque ayuda médica de urgencia o llame inmediatamente al 911 si usted o alguien a quien usted cuida experimenta síntomas de problemas respiratorios, que pueden ser potencialmente mortales. Los signos y síntomas incluyen respiración lenta, superficial o dificultosa, somnolencia intensa o incapacidad para responder o despertarse.

Hable con sus profesionales de la salud sobre las ventajas de la naloxona, que puede revertir una sobredosis de opioides, y sobre cómo obtenerla. Su profesional de la salud puede recetarle naloxona.

Puede encontrar más información en español en el enlace que aparece en el encabezado

Función de la buprenorfina en el tratamiento del dolor crónico (*Buprenorphine: Place in Therapy for Chronic Pain*)

Sarah Servid, PharmD, Oregon State University Drug Use Research and Management Group

The Oregon State Drug Review, 2023; 13(4)

https://www.orpdl.org/durm/newsletter/osdr_articles/volume13/osdr_v13_i4.pdf (disponible en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: tratamiento del dolor, opiáceos, efectos adversos de los tratamientos del dolor

Conclusión

Los datos disponibles indican que la buprenorfina tiene tasas similares de eventos adversos, en comparación con otros opiáceos, cuando se utiliza como tratamiento a corto plazo del dolor crónico (evidencia de calidad moderada).

No hay pruebas suficientes para determinar si, en comparación con otros opioides, la buprenorfina se asocia con un menor riesgo de consecuencias a largo plazo en términos de la seguridad — como depresión respiratoria, sobredosis y desarrollo de trastorno por abuso de opioides—. La etiqueta/ficha técnica aprobada por la FDA para todas las formulaciones de la buprenorfina contienen advertencias de abuso, uso indebido, adicción, depresión respiratoria, sobredosis, síndrome neonatal de abstinencia a opioides, síntomas de abstinencia, insuficiencia suprarrenal y efectos adversos hepáticos.

La mayoría de las guías sobre dolor crónico no recomiendan la buprenorfina frente a otros opiáceos. En cambio, antes de iniciar

cualquier opiáceo se deben aprovechar al máximo las terapias alternativas. Las guías recomiendan a los pacientes y a los profesionales de la salud que establezcan expectativas realistas antes de iniciar el tratamiento con opiáceos. Los estudios demuestran que en general los opiáceos solo aportan mejoras insignificantes al control del dolor y la función, en comparación con el placebo, y además se pueden asociar a daños importantes.

Antes de prescribir o aumentar la dosis de un opiáceo, los proveedores de servicios de salud y los pacientes deben tener un plan específico para evaluar el tratamiento en 1 a 4 semanas, y suspender el opiáceo si no aporta ningún beneficio. En el caso de los pacientes que ya están en tratamiento con opiáceos, los proveedores de servicios de salud y los pacientes deben trabajar juntos para reevaluar sus riesgos y beneficios, así como tomar decisiones compartidas sobre la interrupción de los opiáceos o la mitigación del riesgo de continuar con el tratamiento. Los proveedores de atención médica pueden considerar el cambio a la buprenorfina, pero se desconoce si el cambio de tratamiento disminuirá los riesgos a largo plazo del tratamiento con opiáceos.

Antidepresivos para el tratamiento del dolor en adultos con dolor crónico: un metaanálisis en red

(*Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis*).

Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, White S, Moore RA, Phillippo D, Pincus T.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2023;5: CD014682. DOI: 10.1002/14651858.CD014682.pub2.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD014682.pub2>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: duloxetina para tratar el dolor cónico, milnaciprán en el tratamiento del dolor crónico, efectos adversos de los antidepresivos

Resumen

Antecedentes. El dolor crónico es frecuente en los adultos y a menudo tiene un impacto perjudicial sobre la capacidad física, el bienestar y la calidad de vida. Revisiones anteriores han mostrado que ciertos antidepresivos pueden ser eficaces para reducir el dolor con algún beneficio en la mejora de la impresión global de cambio de los pacientes en ciertas afecciones de dolor crónico. Sin embargo, no se ha realizado un metanálisis en red (MAR) que examine todos los antidepresivos en todas las afecciones de dolor crónico.

Objetivos. Evaluar la eficacia comparativa y la seguridad de los antidepresivos en los adultos con dolor crónico (excepto la cefalea).

Métodos de búsqueda. En enero de 2022 se realizaron búsquedas en las bases de datos CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL, LILACS, AMED y PsycINFO, y en registros de ensayos clínicos, para obtener ensayos controlados aleatorizados (ECA) de antidepresivos para afecciones de dolor crónico.

Criterios de selección. Se incluyeron los ECA que examinaron los antidepresivos para el dolor crónico versus cualquier comparador. Si el comparador era placebo, otro medicamento, otro antidepresivo o el mismo antidepresivo a dosis diferentes, entonces se exigió que el estudio fuera doble ciego. Se incluyeron ECA con comparadores activos que no pudieran ser doble ciego (p. ej., psicoterapia), pero se consideraron de alto riesgo de sesgo. Se excluyeron los ECA en los que el seguimiento fue inferior a dos semanas y aquellos con menos de 10 participantes en cada grupo.

Obtención y análisis de los datos. Dos autores de la revisión realizaron el cribado por separado, extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo. Los datos se resumieron mediante MAR bayesianos y metaanálisis por pares para cada desenlace y los antidepresivos se clasificaron en función de su efectividad mediante la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA). Para evaluar la certeza de la evidencia se utilizaron principalmente los métodos Confidence in Meta-Analysis (CINeMA) y Riesgo de sesgo debido a la falta de evidencia en el metaanálisis en red (Missing Evidence in Network meta-analysis [ROB-MEN]). Cuando no fue posible utilizar CINeMA ni ROB-MEN debido a la complejidad de las redes, se utilizó GRADE para evaluar la certeza de la evidencia.

Los desenlaces principales de esta revisión fueron el alivio sustancial (50%) del dolor, la intensidad del dolor, el estado de ánimo y los efectos adversos. Los desenlaces secundarios fueron el alivio moderado del dolor (30%), el funcionamiento físico, el

sueño, la calidad de vida, la Patient Global Impression of Change (PGIC), los eventos adversos graves y el retiro.

Resultados principales. En esta revisión y MAR se incluyeron 176 estudios con un total de 28 664 participantes. La mayoría de los estudios fueron controlados con placebo (83) y de grupos paralelos (141). Las afecciones más comunes examinadas fueron la fibromialgia (59 estudios), el dolor neuropático (49 estudios) y el dolor musculoesquelético (40 estudios). La duración media de los ECA fue de 10 semanas. Siete estudios no proporcionaron datos utilizables y se omitieron del MAR. La mayoría de los estudios midieron únicamente desenlaces a corto plazo y excluyeron a las personas con bajo estado de ánimo y otros trastornos mentales.

En todos los desenlaces de eficacia, la duloxetina fue de forma consistente el antidepresivo mejor clasificado con evidencia de certeza alta a moderada. En los estudios con duloxetina, la dosis estándar fue igual de eficaz que la dosis alta para la mayoría de los desenlaces. A menudo el milnaciprán se clasificó como el siguiente antidepresivo más eficaz, aunque la certeza de la evidencia fue inferior a la de la duloxetina. No hubo evidencia suficiente para establecer conclusiones sólidas sobre la eficacia ni la seguridad de cualquier otro antidepresivo para el dolor crónico.

Desenlaces principales de eficacia. La dosis estándar de duloxetina (60 mg) mostró un efecto pequeño a moderado en el alivio sustancial del dolor (odds ratio [OR] 1,91; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,69 a 2,17; 16 estudios, 4490 participantes; evidencia de certeza moderada) y la intensidad continua del dolor (diferencia de medias estandarizada [DME] -0,31; IC del 95%: -0,39 a -0,24; 18 estudios, 4959 participantes; evidencia de certeza moderada). Para la intensidad del dolor, la dosis estándar de milnaciprán (100 mg) también mostró un efecto pequeño (DME -0,22; IC del 95%: -0,39 a 0,06; cuatro estudios, 1866 participantes; evidencia de certeza moderada). La mirtazapina (30 mg) tuvo un efecto moderado sobre el estado de ánimo (DME -0,5; IC del 95%: -0,78 a -0,22; un estudio, 406 participantes; evidencia de certeza baja), mientras que la duloxetina mostró un efecto pequeño (DME -0,16; IC del 95%: -0,22 a -0,1; 26 estudios, 7952 participantes; evidencia de certeza moderada); sin embargo, es importante señalar que la mayoría de los estudios excluyeron a los participantes con trastornos de salud mental, por lo que las puntuaciones medias de ansiedad y depresión ya tendían a estar en los rangos "normales" o "subclínicos" al inicio del estudio.

Desenlaces secundarios de eficacia. En todos los desenlaces secundarios de eficacia (alivio moderado del dolor, funcionamiento físico, sueño, calidad de vida y PGIC), la duloxetina y el milnaciprán fueron los antidepresivos mejor clasificados con evidencia de certeza moderada, aunque los efectos fueron pequeños. Tanto para la duloxetina como para el

milnaciprán, las dosis estándar fueron tan eficaces como las dosis altas.

Seguridad. Hubo evidencia de certeza muy baja para todos los desenlaces de seguridad (eventos adversos, eventos adversos graves y retiros) en todos los antidepresivos. No fue posible establecer conclusiones fiables a partir de los MAR para estos desenlaces.

Conclusiones de los autores. Esta revisión y los MAR muestran que, a pesar de los estudios que investigan 25 antidepresivos diferentes, el único antidepresivo en el que se tiene confianza

para el tratamiento del dolor crónico es la duloxetina. La duloxetina fue moderadamente eficaz en todos los desenlaces con la dosis estándar. También hay evidencia prometedora para el milnaciprán, aunque se necesitan más estudios de investigación de alta calidad para confiar en estas conclusiones. La evidencia para todos los demás antidepresivos fue de certeza baja. Como los ECA excluyeron a las personas con bajo estado de ánimo, no fue posible establecer los efectos de los antidepresivos en las personas con dolor crónico y depresión. Actualmente no existe evidencia fiable de la eficacia a largo plazo de ningún antidepresivo, ni de la seguridad de los antidepresivos para el dolor crónico en ningún punto temporal.

Analésgicos opiáceos para el dolor agudo lumbar y cervical (ensayo OPAL): ensayo aleatorizado controlado con placebo
(*Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial*)

Jones CMP, Day RO, Koes BW, Latimer J, Maher CG, McLachlan AJ, Billot L, Shan S, Lin CC; OPAL Investigators Coordinators. *Lancet*. 2023 Jun 27;S0140-6736(23)00404-X. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00404-X.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37392748/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: tratamiento del dolor agudo, tratamiento del dolor lumbar, tratamiento del dolor cervical

Resumen

Antecedentes: Los analésgicos opiáceos se utilizan con frecuencia para tratar el dolor lumbar agudo y el dolor cervical, pero los datos que respaldan su eficacia son escasos. El objetivo fue investigar la eficacia y la seguridad de un tratamiento corto y juicioso con un analésgico opiáceo para el dolor agudo lumbar y cervical.

Métodos: OPAL fue un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo que reclutó a adultos (≥ 18 años) con dolor lumbar o cervical (o ambos) de al menos 12 semanas de duración y gravedad moderada, que acudieron a uno de los 157 centros de atención primaria o servicios de urgencias en Sídney, Nueva Gales del Sur y Australia. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) mediante bloques permutados, generados aleatoriamente por estadísticos, a recibir la atención recomendada por las guías más un opiáceo (oxicodona-naloxona, con un máximo de 20 mg de oxicodona al día por vía oral) o a la atención recomendada por las guías y un placebo idéntico, durante un máximo de 6 semanas.

El resultado primario fue la intensidad del dolor a las 6 semanas, la cual se midió con la subescala de intensidad del dolor del cuestionario breve para la evaluación del dolor (Brief Pain Inventory) (escala de 10 puntos), y se analizó en todos los participantes elegibles que proporcionaron al menos una puntuación del dolor posterior a la asignación al azar, mediante un modelo lineal mixto de medidas repetidas. La seguridad se analizó en todos los participantes elegibles asignados al azar. El

ensayo se registró en el Australian New Zealand Clinical Trials Registry o Registro de ensayos clínicos de Australia y Nueva Zelanda (ACTRN12615000775516).

Resultados: Entre el 29 de febrero de 2016 y el 10 de marzo de 2022, se reclutó a 347 participantes (174 al grupo de opioides y 173 al grupo placebo). 170 (49%) de los 346 participantes eran mujeres y 176 (51%) eran hombres. Para la semana 6, 33 (19%) de los 174 participantes del grupo tratado con opiáceos y 25 (15%) de los 172 del grupo de placebo habían abandonado el ensayo, debido a interrupciones del seguimiento y al síndrome de abstinencia de los participantes.

En el análisis primario se incluyó a 151 participantes del grupo tratado con opiáceos y a 159 del grupo de placebo. La puntuación media del dolor a las 6 semanas fue de 2,78 (SE 0,20) en el grupo de opiáceos, en comparación con 2,25 (0,19) en el grupo placebo (diferencia de medias ajustada 0,53, IC del 95%: -0,00 a 1,07, $p=0.051$). 61 (35%) de 174 participantes en el grupo tratado con opiáceos informaron al menos un acontecimiento adverso, frente a 51 (30%) de 172 en el grupo placebo ($p=0,30$), pero más personas en el grupo que recibió opiáceos informaron acontecimientos adversos relacionados con los opiáceos (por ejemplo, 13 [7,5%] de 174 participantes en el grupo de opiáceos informaron estreñimiento, en comparación con seis [3,5%] de 173 en el grupo placebo).

Interpretación: Los opiáceos no se deben recomendar para el dolor lumbar agudo inespecífico ni para el dolor cervical, dado que no se encontraron diferencias significativas en la intensidad del dolor en comparación con el placebo. Este hallazgo exige un cambio en el uso frecuente de opioides para estas afecciones.

Prevalencia de dolor y su abordaje terapéutico en niños pasibles de cuidados paliativos asistidos en un centro de referencia de Uruguay

Notejane M, Galarraga F, Baggio M, Mateo M, Morales JI, Porres C, Rodríguez M, Saizar F
Arch Pediatr Urug 2023; 94(1): e206 doi: 10.31134/AP.94.1

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-12492023000101206&script=sci_arttext (de libre acceso)

Objetivo: conocer la prevalencia del dolor y describir el perfil de uso de fármacos analésgicos, coadyuvantes y procedimientos invasivos en niños asistidos en la Unidad de Cuidados Paliativos

Pediátricos del Centro Hospitalario Pereira Rossell (UCPP-CHPR) durante el período 2019-2021.

Metodología: se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo mediante revisión de historias clínicas.

Resultados: se incluyeron 317 niños, 58% de sexo masculino, con una mediana de edad 6,9 años. Eran portadores de enfermedades neurológicas severas no evolutivas 64%, utilizaban prótesis o tecnología médica 51%. Se encontró registro de presencia de dolor en 35%, de tipo crónico 87%, mixto 55% y de fuentes múltiples 54%. Se detectó uso de escala para evaluación del dolor en 61%, la más utilizada fue r-FLACC. En el grupo de niños con dolor se encontró prescripción de analgésicos en 43%

(48/111) y de coadyuvantes 87% (97/111), gabapentina en 78. En todos la vía de administración fue la oral/enteral. Se encontró uso fuera de indicación de fármacos en 79% y polifarmacia en 82%. Se registraron efectos adversos en 10%.

Conclusión: un tercio de los niños asistidos por la UCPP-CHPR, presentaba registros de presencia dolor. La mayoría de tipo crónico, mixto y de fuentes múltiples. Se encontró amplio uso de escalas validadas para evaluación del dolor y alta prescripción de coadyuvantes en relación a la de analgésicos.

Medicamentos Psiquiátricos

Promoción de la “recomendación social” – una posible potente herramienta infrautilizada en salud mental

Emilio Pol Yanguas <https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/equipo-editorial/>

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)

Tags: prescripción social en psiquiatría, prescripción social en salud mental, recomendación social, respeto a la autonomía de enfermos mentales

Un artículo reciente publicado en la sección “Punto de vistas” del JAMA Psychiatry está dedicado a la prescripción social en los servicios de psiquiatría y salud mental [1]. Los tratamientos tradicionales para el cuidado de la salud mental, incluyendo la farmacoterapia y la psicoterapia, han mostrado tejer limitaciones sustanciales relacionadas tanto con la falta de eficacia, el desarrollo de efectos adversos y los costes. Además, obvian los aspectos sociales del binomio salud-enfermedad, las actividades psicosociales y de bienestar, que son componentes esenciales en los procesos de recuperación personal.

Se entiende por prescripción social el proceso por el cual un profesional de salud recomienda a un paciente recursos “no clínicos” de su propia comunidad que potencialmente son beneficiosos para su salud y bienestar. Entre los recursos potencialmente beneficiosos que ofrecen las comunidades podemos encontrar tanto aspectos de ocio, como formativos, de apoyo en el hogar y en el empleo, así como de participación en voluntariado comunitario y en actividades grupales y de apoyo entre iguales. Estos servicios están alineados con los principios de recuperación personal y la participación comunitaria. Dados los beneficios psiquiátricos, psicológicos y conductuales que conllevan los servicios comunitarios no clínicos [2,3], sería conveniente su integración con el resto de cuidados a la salud mediante un plan basado en las preferencias, metas y necesidades de los pacientes y la disponibilidad local de recursos.

Aunque la prescripción social es una realidad en atención primaria [2,4], en general los psiquiatras y otros profesionales clínicos no están familiarizados con los recursos no clínicos que ofrece la comunidad, y como consecuencia estos recursos resultan infrautilizados [5]. Paradójicamente son muchas las necesidades insatisfechas de los usuarios de los servicios de salud mental, a su vez estos servicios están sobresaturados y con demandas crecientes. En este contexto, la prescripción social de servicios no clínicos comunitarios puede suponer una poderosa herramienta compatible con prácticas establecidas, como la toma de decisiones compartidas [6,7] y el apoyo entre pares [8], y con el cambio de paradigma que supone el paso desde una noción de

cura o remisión de los síntomas a una noción en la que se da prioridad a la agencia, la independencia y la conexión social. Entre sus beneficios se incluyen resaltar lo que es importante para el individuo (lo que refuerza la vinculación de este con el equipo de cuidados de salud), potenciar su pertenencia e inclusión en la comunidad, combatir la soledad, mejorar la regulación y el procesamiento emocional y apoyar las adaptaciones conductuales [9, 10]. Ya hay resultados biopsicosociales positivos del empleo de programas de prescripción social para personas con trastornos psicóticos y del humor [11].

El término “prescripción social” implica obligatoriedad, mandato, y remite a un modelo paternalista, por lo que considerando el principio de autonomía, parece más acertado sustituirlo por “recomendación social” [12] dentro de un proceso de toma de decisiones compartidas [7]. Hasta ahora, el uso de servicios no clínicos comunitarios como apoyo a la salud mental ha sido iniciativa de los propios sujetos o por recomendación de amigos y familias, así como por otros profesionales no clínicos (los llamados profesionales de enlace). La incorporación de trabajadores pares en los equipos de salud puede suponer un elemento clave en la promoción de la “recomendación social” en salud mental [8]. La incorporación de la recomendación social en la práctica clínica de los profesionales de psiquiatría supone y requiere un reajuste en la asistencia en la salud mental que, junto a los psicofármacos y las psicoterapias pero considerando sus limitaciones, empodere y responsabilice al paciente en la recuperación y mantenimiento de su salud a través de su socialización [13].

Referencias

1. Zisman-Ilani Y, Hayes D, Fancourt D. Promoting Social Prescribing in Psychiatry—Using Shared Decision-Making and Peer Support. *JAMA Psychiatry*. Published online May 24, 2023. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.0788. <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2804859>
2. NHS England. Social prescribing and community-based support: summary guide. Updated June 19, 2020. Accessed July 16, 2022. https://improve.bmj.com/improve_post/socialprescribing-and-community-based-supportsummary-guide/

3. EClinicalMedicine. Social prescribing: addressing societies holistic health-care needs. *EClinicalMedicine*. 2021;42:101243. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101243
4. Morse DF, Sandhu S, Mulligan K, et al. Global developments in social prescribing. *BMJ Glob Health*. 2022;7(5):e008524. doi:10.1136/bmjgh-2022-008524
5. Aughterson H, Baxter L, Fancourt D. Social prescribing for individuals with mental health problems: a qualitative study of barrier and enablers experienced by general practitioners. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):194. doi:10.1186/s12875-020-01264-0
6. Zisman-Ilani Y, Roth RM, Mistler LA. Time to support extensive implementation of shared decision making in psychiatry. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(11):1183-1184. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2247
7. Zisman-Ilani Y, Roe D, Elwyn G, et al. Shared decision making for psychiatric rehabilitation services before discharge from psychiatric hospitals. *Health Commun*. 2019;34(6):631-637. doi:10.1080/10410236.2018.1431018
8. Zisman-Ilani Y, Byrne L. Shared decision making and peer support: new directions for research and practice. *Psychiatr Serv*. 2022;appips20220407. Published online September 27, 2022. doi:10.1176/appi.ps.202204
9. Drinkwater C, Wildman J, Moffatt S. Social prescribing. *BMJ*. 2019;364:l1285. doi:10.1136/bmj.l1285
10. Fancourt D, Aughterson H, Finn S, Walker E, Steptoe A. How leisure activities affect health: a narrative review and multi-level theoretical framework of mechanisms of action. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(4):329-339. doi:10.1016/S2215-0366(20)30384-9
11. Aggar C, Thomas T, Gordon C, Bloomfield J, Baker J. Social prescribing for individuals living with mental illness in an Australian community setting: a pilot study. *Community Ment Health J*. 2021;57(1): 189-195. doi:10.1007/s10597-020-00631-6
12. Calderón-Larrañaga S, Braddick F. De la prescripción social a la recomendación de activos: ¿qué funciona, para quién, en qué contexto y cómo?. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 2021; 28(3, S1):3-11. ISSN 1134-2072, <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2021.02.002>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134207221000402>)
12. Ribé Buitrón JM, Cleris Colleldemont M. De la prescripción medicamentosa a la social: ¿una moda, un trámite protocolario o vamos a pensarlo un poco?, *Medicina de Familia. SEMERGEN*; 2018, 44(7):447-8. ISSN 1138-3593, <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.04.004>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359318301576>)

Lecturas adicionales sobre “recomendación social” accesible en red. [Guía de recomendación de activos en el sistema sanitario – Observatorio de Salud de Asturias \(obsaludasturias.com\)](#) <https://obsaludasturias.com/obsa/guia-de-recomendacion-de-activos-en-el-sistema-sanitario/> [Developing a social prescribing approach for Bristol \(worktribe.com\)](#) <https://uwe-repository.worktribe.com/output/927254> [Programa "Prescripción Social y Salud" \(PSS\). Drogas y adicciones comportamentales \(gencat.cat\)](#) https://drogues.gencat.cat/es/professionals/prevencio_de_trastorns_mentals/prsis/creation-pop-r1-final-report-es.pdf (europa.eu) <https://epale.ec.europa.eu/system/files/2023-03/creation-pop-r1-final-report-es.pdf> [Foguet-M-M5.pdf \(fundacioorienta.com\)](#) (ps y salud mental) <https://www.fundacioorienta.com/wp-content/uploads/2022/03/Foguet-M-M5.pdf>

Naloxona, mitos

Emilio Pol Yanguas, Dr. en Farmacia. <https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/equipo-editorial/>
Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)

Tags: Narcan, sobredosis de naloxona, administración de naloxona, impacto de la naloxona, síndrome de abstinencia

Kelly Ramsey, MD, MPH, jefe de servicios médicos de la oficina de servicios y ayudas en las adicciones en Albany NY, concedió una entrevista a MedPage Today el 2 de junio del 2023 <https://www.medpagetoday.com/emergencymedicine/emergency-medicine/104824>.

En la entrevista plantea algunos mitos relacionados con el uso de naloxona que conducen a prácticas que se deben evitar, así mismo denuncia el infrareconocimiento de las situaciones de sobredosis, especialmente sobredosis en las que concurren agentes diferentes a los opiáceos.

Uno de estos mitos es el de “resistencia a la naloxona”, basado fundamentalmente en informes anecdóticos. Este falso concepto conduce con frecuencia a la administración de dosis mayores que a las recomendadas. Todos los opiáceos responden a naloxona, sea cual sea el utilizado: heroína, fentanilo, análogos del nitazeno. Cuando se administra una dosis de naloxona el tiempo de espera para ver la respuesta debe ser 2 minutos, este tiempo puede hacerse eterno en una situación de urgencia, lo que lleva a algunas personas a administrar nuevas dosis innecesarias.

La respuesta que se espera tras la administración de naloxona a una persona con sobredosis opiácea es una normalización de la respiración, no que camine y hable. Si tras la espera de dos minutos completos la persona asistida no logra normalizar la respiración, entonces hay que pensar en una sobredosis por policonsumo o por otros depresores del SNC no opiáceos, ya que solo el componente opiáceo de una intoxicación responde a la dosis de naloxona, y por tanto hay que hacer otras maniobras diferentes para revertir la situación. Puede tratarse de una intoxicación por benzodiazepinas o por xilacina asociadas a los opiáceos o entre sí o solas, que no responden a naloxona y en las que esta medicación es inútil.

Otro mito es el de la inocuidad de naloxona, lo que dista de ser cierto. Si bien la sobredosis de naloxona en sí misma no mataría a una persona dependiente a opiáceos si puede desencadenar un síndrome de abstinencia, que cursa con vómitos y diarreas, y cuanto mayor sea la dosis de naloxona más grave y duradera será la abstinencia. Las personas que sufren este síndrome llegan a sentirse próximos a la muerte, es tan desagradable que algunas no quieren volver a pasar por ello y no quieren que se les administre naloxona de nuevo.

Si una persona que suministra primeros auxilios a otra que se sospecha que padece una sobredosis opiácea, antes de dar dosis adicionales de naloxona y después de activar el número de emergencias, debiera proceder a inclinar la cabeza y levantar el

mentón del afectado y realizar respiración de rescate. Un pulsioxímetro, que ayuda a conocer la necesidad de proporcionar oxígeno, y el “ambú” o máscara con bolsa y válvula para ayudar a la respiración pueden ser útiles si están disponibles. En ocasiones las personas con sobredosis por policonsumo pueden requerir intubación y ventilación asistida.

Es importante, cuando un sujeto sea atendido por los servicios de urgencia, pensar en las posibles sustancias causantes de una sobredosis. La ausencia de respuesta a naloxona indica la implicación de otras sustancias distintas a los opiáceos que ha podido haber utilizado el sujeto. La xilacina, un antagonista alfa-2-adrenérgico de uso veterinario, se debe sospechar cuando hay heridas. Es muy importante comunicarse bien con la persona atendida, aunque algunos no conocen que sustancias han estado utilizando, otros sí.

El artículo MedPage Today proporciona un enlace a un documento de orientación sobre xilacina ([OASAS-MAP-Xylazine-Guidance.4.27.23.pdf](https://www.mattersnetwork.org/OASAS-MAP-Xylazine-Guidance.4.27.23.pdf)), donde se

habla sobre cómo responder adecuadamente a la sobredosis de varias sustancias. También se facilita un seminario web grabado ([Learning Thursdays: Xylazine | Office of Addiction Services and Supports \(ny.gov\)](https://www.addiction-services.org/learning-thursdays-xylazine)), en el que también se habla sobre el proceso de respuesta a la sobredosis de polisustancias.

En el mercado farmacéutico español existen dos preparados diferentes de naloxona como monofármaco, de las que adjuntamos enlaces a las respectivas fichas técnicas, uno en forma inyectable (https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/54276/FT_54276.pdf) y otro en forma solución para pulverización nasal (https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171238001/FT_1171238001.pdf).

Los números de teléfono a emergencias en distintos países de Iberoamérica son: 911 en EEUU, Argentina, Costa Rica, Ecuador, México, Nicaragua, Puerto Rico, República Dominicana; 192 Brasil; 131 Chile; 112 en España ([Lista de números de emergencia en Latinoamérica y España — comtok](https://www.comtok.com/numeros-de-emergencia-en-latinoamerica-y-espana)).

Recuperando los dos ensayos pivotaes sobre el uso fluoxetina en niños y adolescentes con depresión

(Restoring the two pivotal fluoxetine trials in children and adolescents with depression)

Gøtzsche PC, Healy D.

Int J Risk Saf Med. 2022;33(4):385-408. doi: 10.3233/JRS-210034. PMID: 35786661.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35786661/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: ensayos clínicos fraudulentos, antidepresivos en niños, suicidio por consumo de antidepresivos, recuperar datos de ensayos clínicos, ensayos clínicos en psiquiatría, corregir información equivocada en revistas médicas

Resumen

Antecedentes: La aprobación de la fluoxetina para tratar la depresión en niños y adolescentes se basó en los resultados de dos ensayos controlados con placebo, X065 y HCJE, con 96 y 219 participantes, respectivamente.

Objetivo: Revisar estos ensayos, que parecen haberse informado de forma errónea.

Métodos: Revisión sistemática de los informes de los estudios clínicos (Clinical Study Reports) y de las publicaciones. Los criterios primarios de valoración fueron las variables de eficacia que se incluyeron en los protocolos de los ensayos, los acontecimientos suicidas y los precursores de las tendencias suicidas o violencia.

Resultados: Faltaba información esencial y había incoherencias numéricas inexplicables. (1) Los resultados de eficacia estaban sesgados a favor de la fluoxetina por las diferencias en los abandonos y la falta de datos. Su eficacia, utilizando la Children's Depression Rating Scale-Revised fue el 4% de la puntuación basal, lo que no es clínicamente relevante. Los pacientes valoraron a la fluoxetina como no eficaz. (2) Los eventos suicidas no se incluyeron en las publicaciones, ni en los informes de los ensayos clínicos. Los precursores de las tendencias suicidas o de la violencia ocurrieron con más frecuencia en el grupo tratado con fluoxetina que en el grupo placebo. En el ensayo HCJE, el número necesario para causar daño fue 6 para los eventos del sistema nervioso, 7 para el daño

moderado o grave, y 10 para el daño grave. Tras 19 semanas de tratamiento, la fluoxetina redujo la estatura y el peso en 1,0 cm y 1,1 kg, respectivamente, y prolongó el intervalo QT.

Conclusiones: Nuestro reanálisis de los dos ensayos pivotaes mostró que la fluoxetina es insegura e ineficaz.

Nota de Salud y Fármacos. MaryAnne Demasi escribió el 10 de mayo un blog titulado “Prozac "unsafe & ineffective" for young people, analysis finds” (<https://maryannedemasi.substack.com/p/prozac-unsafe-and-ineffective-for>) que dice lo siguiente:

Las discrepancias

Cuando Gøtzsche y Healy compararon los informes de los estudios clínicos (clinical study reports CSR) de los dos ensayos con fluoxetina con lo publicado en las revistas médicas identificaron múltiples problemas.

Muchos episodios suicidas de personas tratadas con fluoxetina o bien no se incluyeron en los informes publicados o fueron etiquetados incorrectamente.

Por ejemplo, en el estudio 1, el CSR describía a dos pacientes que habían intentado suicidarse a los 12 y 15 días de tomar fluoxetina, pero estos sucesos se excluyeron del artículo publicado en una revista.

Se detectaron problemas de "cegamiento" en ambos ensayos, lo que significa que los investigadores probablemente sabían qué pacientes tomaban el fármaco y cuales el placebo.

También descubrieron que las personas reclutadas para el ensayo, que ya estaban tomando un antidepresivo, sólo tuvieron una semana para "eliminar" el fármaco de su organismo antes de iniciar el proceso de aleatorización.

Esto provocó graves síntomas de abstinencia en algunos de los participantes en el grupo placebo, lo que dificultó la determinación del verdadero nivel de daños en el grupo que recibió el tratamiento.

Por último, cuando Gøtzsche y Healy analizaron los datos sobre el criterio primario de valoración -que era la depresión- no se observó ningún beneficio significativo de la fluoxetina en comparación con el placebo.

¿Las revistas hacen la vista gorda?

Escribí a ambas revistas preguntando si los editores considerarían corregir las discrepancias y delinear claramente los efectos adversos que no se informaron en los artículos publicados a través de una fe de erratas.

Ninguna de las dos revistas lo ha hecho.

El editor de Arch Gen Psychiatry (ahora JAMA Psychiatry) rechazó las preocupaciones sobre los dos intentos de suicidio que se omitieron en su publicación del Estudio 1, y no ha hecho ninguna corrección o aclaración.

En respuesta, Gøtzsche dijo: "Es totalmente inaceptable. Cuando se omiten los intentos de suicidio en los artículos de las revistas, como ha ocurrido en muchos ensayos de este tipo, cambia por completo el perfil de seguridad de los medicamentos. Es información importante que los pacientes deberían conocer antes de plantearse tomar las pastillas".

Gøtzsche estableció similitudes con otro ensayo controlado con placebo en adolescentes que involucró al fármaco Paxil (paroxetina).

En el Estudio 329 de GlaxoSmithKline se afirmaba que "la paroxetina es generalmente bien tolerada y eficaz", pero cuando los investigadores restauraron los datos del ensayo utilizando los documentos que se entregan a las agencias reguladoras, resultó lo contrario.

"Una restauración de los datos del Estudio 329 mostró que la paroxetina no era ni segura ni eficaz para tratar la depresión en niños y adolescentes", dijo Gøtzsche.

"Se habían omitido muchos episodios suicidas con paroxetina o habían sido encubiertos bajo otros nombres, como labilidad emocional. Lo considero un fraude", añadió.

El editor de J Am Acad Child Adolesc Psychiatry (JAACAP), que publicó el Estudio 2 sobre la fluoxetina, dijo que no respondería a las críticas hasta que las discrepancias documentadas por Gøtzsche y Healy se publicaran en una revista revisada por expertos.

El proceso duró más de un año, pero el artículo de Gøtzsche y Healy ya se ha publicado en una revista revisada por expertos y se ha enviado a la JAACAP para su revisión.

La JAACAP dijo en un comunicado:

La JAACAP se toma muy en serio su responsabilidad de garantizar la integridad científica. Como se indica en la guía para los autores, la revisión de las críticas posteriores a la publicación se gestionará de acuerdo con las directrices del Comité de Ética en las Publicaciones (COPE). Le comunicaremos el resultado del proceso de revisión...

¿Por qué es importante?

La restauración de ensayos antiguos ha revelado a pacientes y médicos que muchos de los datos que se publican en las revistas revisadas por pares son incompletos, sesgados y, a menudo, elegidos a dedo.

La exclusión de los intentos de suicidio y los suicidios distorsiona la literatura médica y las guías de prescripción hasta tal punto de no poder confiar en ellas. También pueden reducir las opciones para utilizar intervenciones más seguras y eficaces, como la psicoterapia.

"He oído de muchas familias cuyos hijos se suicidaron a causa de los antidepresivos. No deberíamos recetarlos a los jóvenes", afirma Gøtzsche.

"Nuestro metaanálisis de diez ensayos mostró que la psicoterapia reducía a la mitad la incidencia de nuevos intentos de suicidio en pacientes ingresados tras un intento de suicidio. Lo que deberían recibir es psicoterapia, no pastillas", añadió.

En última instancia, son los pacientes quienes pagan el precio, a veces con sus vidas, de que los datos clínicos estén distorsionados y de que las revistas que se niegan a corregir errores obvios.

Los antidepresivos como la fluoxetina duplican el riesgo de suicidio y de comportamientos agresivos en niños y adolescentes, a menudo disminuyen la calidad de vida, causan disfunción sexual en cerca del 50% de los usuarios, y estos daños pueden permanecer mucho después de intentar dejarlos.

En conclusión, el uso de fluoxetina en jóvenes para tratar la depresión no parece estar justificado: el nuevo análisis concluye que el fármaco es inseguro e ineficaz.

La negación de la psiquiatría de los horrores de la discinesia tardía

Peter C. Gøtzsche-

Loco en América, 24 de junio de 2023

<https://www.madinamerica.com/2023/06/psychiatrys-denial-tardive-dyskinesia/> (de libre acceso)

Introducción

Aunque la discinesia tardía, y también la acatisia, a la que se parece, son daños graves y horribles de los medicamentos psiquiátricos, a menudo los psiquiatras los pasan por alto o los ignoran deliberadamente.

La psiquiatría tardó 20 años en reconocer la discinesia tardía como una enfermedad iatrogénica, aunque afecta aproximadamente al 4-5% de los pacientes que reciben neurolépticos al año. Poul Leber de la FDA concluyó en 1984 que, a lo largo de la vida, todos los pacientes podrían desarrollar discinesia tardía. Tres años después, el presidente de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría dijo en un programa de Oprah Winfrey que la discinesia tardía no era un problema grave ni frecuente.

Los neurólogos son mucho mejores para detectar la discinesia tardía que los psiquiatras y lo mismo se aplica a los investigadores. Los investigadores encontraron discinesia tardía en 10 de 48 pacientes ingresados consecutivamente con psicosis aguda y tratados durante al menos una semana con neurolépticos, mientras que los psiquiatras solo hicieron este diagnóstico en uno de ellos.

La acatisia también es común, pero a menudo se pasa por alto, se ignora o se malinterpreta. En el mismo estudio, los investigadores diagnosticaron acatisia en 27 pacientes, los médicos solo en 7. En una muestra comunitaria de pacientes con esquizofrenia, la prevalencia fue del 19 % .

La discinesia tardía es un trastorno del movimiento involuntario inducido por fármacos que se caracteriza por movimientos repetitivos sin propósito. Puede tener muchas manifestaciones, incluyendo movimientos faciales, movimientos de succión o masticación de la boca, sacar la lengua, parpadear mucho los ojos e incapacidad para sentarse o acostarse quieto, con movimientos constantes de las extremidades. Algunos pacientes se retiran de la vida social, ya que encuentran que sus síntomas son demasiado vergonzosos.

La acatisia es uno de los daños más peligrosos de los neurolépticos y los medicamentos para la depresión, ya que predispone al suicidio, la violencia y el homicidio. Literalmente significa que no puedes quedarte quieto. Es un estado de inquietud extrema en el que los pacientes pueden sentir la necesidad de golpear los dedos, moverse nerviosamente, sacudir las piernas o caminar frenéticamente, pero a veces no hay movimientos musculares visibles, solo agitación interna. La acatisia puede ocurrir durante el tratamiento en curso, pero a menudo es un síntoma de abstinencia del fármaco.

La principal diferencia entre las dos condiciones es que los pacientes con discinesia tardía pueden no darse cuenta de que están moviendo partes del cuerpo, mientras que aquellos con acatisia saben que se están moviendo, lo que les molesta.

Puede seguir leyendo en el enlace que aparece en el encabezado

Crítica a los libros de texto de psiquiatría (*Critical Psychiatry Textbook*)

Peter C. Gøtzsche

Institute of Scientific Freedom, 2022

<https://www.scientificfreedom.dk/books/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: integridad de la ciencia, fraude en psiquiatría, textos médicos inaceptables

En mi libro describo lo que falla en los libros de texto de psiquiatría que utilizan los estudiantes de medicina, psicología y psiquiatría. Leí los cinco libros de texto más utilizados en Dinamarca y descubrí una letanía de afirmaciones engañosas y erróneas sobre las causas de los trastornos mentales: si son genéticos, si se pueden detectar en un escáner cerebral, si están causados por un desequilibrio químico, si los diagnósticos psiquiátricos son confiables y sobre los beneficios y daños de los medicamentos psiquiátricos y los electroshocks. Gran parte de lo

que se afirma se traduce en deshonestidad científica. También describo fraudes y graves manipulaciones en los datos de investigaciones que se citan con frecuencia. Terminó con la conclusión de que la psiquiatría biológica no ha aportado nada útil, y que la psiquiatría como especialidad médica ocasiona más daños que beneficios.

En el libro describo una letanía de aseveraciones engañosas y erróneas que hacen los libros de texto de psiquiatría que utilizan los estudiantes de medicina, psicología y psiquiatría.

Intervenciones para ayudar a los pacientes a dejar sus antidepresivos: revisión sistemática

(Interventions to help patients withdraw from depression drugs: systematic review)

Peter C. Gøtzsche, Maryanne Demasi

medRxiv 2023.03.13.23287182; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.03.13.23287182>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: deprescribir antidepresivos, intervenciones para dejar de tomar antidepresivos, intervenciones para dejar antidepresivos que están mal diseñadas

Este artículo es una prepublicación y no ha sido revisado por pares [¿qué significa esto?] [1]. En él se informa de nuevas investigaciones médicas que aún no han sido evaluadas, por lo que no se deben utilizar como guía para la práctica clínica.

Resumen

Antecedentes. Los antidepresivos pueden ser difíciles de dejar debido a los síntomas de abstinencia. Para ayudar a los pacientes a interrumpirlos de forma segura, hay que irlos disminuyendo gradualmente y proporcionar apoyo. Se revisaron las tasas de éxito de la abstinencia, utilizando cualquier intervención, así como los efectos sobre las tasas de recaída/recurrencia, la gravedad de los síntomas, la calidad de vida y los síntomas de abstinencia.

Métodos. Revisión sistemática basada en búsquedas en PubMed y Embase (última búsqueda realizada el 4 de octubre de 2022) de ensayos aleatorizados, con uno o más brazos de tratamiento, dirigidos a ayudar a los pacientes a suspender un antidepresivo, independientemente de la indicación del tratamiento. Se calculó la media y mediana de las tasas de éxito, y la diferencia de riesgo

de recaída depresiva al interrumpir o continuar con los antidepresivos.

Resultados. Se incluyeron 13 estudios (2 085 participantes). Tres compararon dos intervenciones de retiro, y diez compararon la interrupción del fármaco versus la continuación del mismo. Las tasas de éxito variaron enormemente entre los distintos ensayos clínicos (9% a 80%), con una media ponderada del 47% (intervalo de confianza del 95%: 38% a 57%) y una mediana del 50% (rango intercuartílico: 29% a 65%). Una metarregresión mostró que la duración de la disminución progresiva predecía en gran medida el riesgo de recaída ($p = 0,00001$). Todos los estudios que se revisaron confundieron los síntomas de abstinencia con la recaída; no utilizaron la reducción hiperbólica; retiraron el antidepresivo con demasiada rapidez y de forma lineal; y lo interrumpieron por completo cuando la ocupación del receptor seguía siendo alta.

Conclusiones. Es probable que la proporción real de pacientes que toman antidepresivos, y que pueden dejarlos de forma segura sin recaídas, sea considerablemente mayor que el 50% que encontramos.

Referencias

1. Frequently asked Questions (FAQ). MedRXIV. (n.d.). <https://www.medrxiv.org/about/FAQ#unrefereed>

Resultados de la reducción hiperbólica de los antidepresivos (Outcomes of hyperbolic tapering of antidepressants)

van Os J, Groot PC

Therapeutic Advances in Psychopharmacology 2023;13

<https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/20451253231171518> (De libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: estrategia para disminuir adecuadamente el consumo de antidepresivos, dependencia de antidepresivos, reducción hiperbólica de las dosis de antidepresivos

Antecedentes: No se han realizado estudios prospectivos sobre los patrones de síndrome de abstinencia en pacientes que intentan interrumpir sus antidepresivos, teniendo en cuenta la tasa de reducción del antidepresivo durante la disminución gradual de las dosis y los moderadores de la misma.

Objetivo: Investigar el síndrome de abstinencia en función de la reducción gradual de la dosis.

Diseño: Estudio prospectivo de cohortes.

Métodos: El marco de muestreo consistió en 3.956 individuos de los Países Bajos que recibieron tiras de bolsas con la dosis diarias de antidepresivos (tapering strips) que se iban reduciendo gradualmente, entre el 19 de mayo de 2019 y el 22 de marzo de 2022, en la práctica clínica habitual. De estos, 608 pacientes, la mayoría de ellos con intentos previos fallidos de interrumpir el tratamiento, documentaron su evaluación diaria

de la abstinencia en el contexto de la reducción de sus antidepresivos (principalmente venlafaxina o paroxetina) utilizando tiras de bolsas de dosis diarias con reducción hiperbólica, con reducciones pequeñas en las dosis diarias.

Resultados: El síndrome de abstinencia al ir haciendo una reducción hiperbólica de la dosis diaria fue limitado e inverso al ritmo de reducción. Aspectos como ser mujer, tener menos años, presentar uno o más factores de riesgo, y acelerar el ritmo de reducción durante periodos más cortos, se asociaron a un mayor síndrome de abstinencia, pero evolucionaron de forma distinta a lo largo del tiempo. Así, las diferencias de sexo y edad fueron menos marcadas al principio del proceso, mientras que las diferencias asociadas a factores de riesgo y a trayectorias más cortas tendieron a alcanzar su punto máximo al principio del proceso.

Hubo evidencia de que la disminución gradual era más amplia durante periodos semanales (reducción media de la dosis por semana: 33,4% de la dosis previa), en comparación con reducciones diarias más pequeños (reducción media de la dosis por día: 4,5% de la dosis previa o 25,3% por semana), se asoció

con un mayor síndrome abstinencia en los procesos de 1, 2 o 3 meses, en particular para la paroxetina y el grupo de otros antidepresivos (diferentes de la paroxetina y la venlafaxina).

Conclusiones: La reducción hiperbólica de los antidepresivos se asocia con una retirada limitada y dependiente de la velocidad, que es inversa a la velocidad de la reducción. Al demostrar cómo afectan múltiples moderadores demográficos, de riesgo y temporales complejos, a través de series temporales de datos de retirada, se observa que la reducción de antidepresivos en la

práctica clínica requiere un proceso personalizado de toma de decisiones compartidas durante todo el proceso de reducción.

Nota de Salud y Fármacos. Los médicos de todo el mundo pueden encargar a una farmacia de Ámsterdam las tiras de bolsas de dosis para retirar los medicamentos contra la depresión de forma segura: <https://www.taperingstrip.com/> [1]

Referencias

1. Tapering strips. (n.d.). TAPERING STRIP. <https://www.taperingstrip.com/>

El metilfenidato es un tratamiento eficaz para los niños y adolescentes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y provoca efectos no deseados

(*Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder [ADHD]*).

Storebø OJ, Storm MR, Pereira Ribeiro J, Skoog M, Groth C, Callesen HE, Schaug JP, Darling Rasmussen P, Huus C-ML, Zwi M, Kirubakaran R, Simonsen E, Gluud C.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, 3. Art. No.: CD009885. DOI: 10.1002/14651858.CD009885.pub3.

https://www.cochrane.org/es/CD009885/BEHAV_el-metilfenidato-es-un-tratamiento-eficaz-para-los-ninos-y-adolescentes-con-trastorno-de-deficit-de

Mensajes clave

- El metilfenidato podría reducir la hiperactividad y la impulsividad y ayudar a los niños a concentrarse. El metilfenidato también podría ayudar a mejorar el comportamiento general, pero no parece afectar la calidad de vida.
- El metilfenidato no parece aumentar el riesgo de efectos no deseados graves (potencialmente mortales) cuando se utiliza durante periodos de hasta seis meses. Sin embargo, se asocia con un mayor riesgo de efectos no deseados no graves, como problemas para dormir y disminución del apetito.
- Los estudios futuros se deberían centrar más en informar sobre los efectos no deseados y se deberían realizar durante periodos de tiempo más prolongados.

¿Qué es el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)?

El TDAH es uno de los trastornos psiquiátricos de la niñez diagnosticados y tratados con más frecuencia. A los niños con TDAH les cuesta concentrarse. Suelen ser hiperactivos (nerviosos, incapaces de estar quietos durante períodos prolongados) e impulsivos (hacer cosas sin detenerse a pensar). El TDAH puede dificultar que los niños respondan bien en la escuela porque encuentran difícil seguir las instrucciones y concentrarse. Sus problemas conductuales pueden interferir con su capacidad de relacionarse bien con la familia y amigos, y es más frecuente que se metan en problemas que otros niños.

¿Cómo se trata el TDAH?

El metilfenidato (por ejemplo, Ritalin) es el medicamento que se receta con más frecuencia a los niños y adolescentes con TDAH. El metilfenidato es un estimulante que ayuda a aumentar la actividad de algunas partes del cerebro, como las relacionadas con la concentración. El metilfenidato se puede tomar en forma de comprimido o administrarse como parche cutáneo. Se puede formular para tener un efecto inmediato o administrarse lentamente, a lo largo de varias horas. El metilfenidato podría causar efectos no deseados, como dolores de cabeza, dolores de

estómago y problemas para dormir. A veces provoca efectos no deseados graves, como problemas cardíacos, alucinaciones o "tics" faciales.

¿Qué se quería averiguar?

Se quería averiguar si el metilfenidato mejora los síntomas del TDAH en los niños (atención, hiperactividad) sobre la base principalmente de las valoraciones de los profesores a través de diversas escalas, y si causa efectos no deseados graves, como muerte, hospitalización o discapacidad. También interesaban los efectos no deseados menos graves, como los problemas del sueño y la pérdida del apetito, y sus efectos sobre el comportamiento general y la calidad de vida de los niños.

¿Qué se hizo?

Se buscaron estudios que investigaran el uso del metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH. Los participantes de los estudios debían tener 18 años o menos y tener un diagnóstico de TDAH. Podían tener otros trastornos o enfermedades y estar tomando otra medicación o sometiéndose a tratamientos conductuales. Debían tener un CI (coeficiente intelectual) normal. Los estudios podrían comparar el metilfenidato con un placebo (algo diseñado para tener el mismo aspecto y sabor que el metilfenidato pero sin ingrediente activo) o ningún tratamiento. Los participantes debían ser elegidos al azar para recibir metilfenidato o no. Los resultados de estos estudios se compararon y resumieron, y la confianza en la evidencia se calificó según factores como la metodología y el tamaño de los estudios.

¿Qué se encontró?

Se encontraron 212 estudios con 16 302 niños o adolescentes con TDAH. La mayoría de los ensayos compararon el metilfenidato con placebo. La mayoría de los estudios eran pequeños, con unos 70 niños, con una media de edad de 10 años (las edades variaron entre los tres y los 18 años). La mayoría de los estudios fueron cortos, con una duración media de alrededor de un mes; el más corto duró solo un día y el más largo, 425 días. La mayoría de los estudios se realizaron en EE. UU.

Según las valoraciones de los profesores, comparado con placebo o ningún tratamiento, el metilfenidato:

- podría mejorar los síntomas del TDAH (21 estudios, 1728 niños)
- podría no dar lugar a diferencias en los efectos no deseados graves (26 estudios, 3673 participantes)
- podría causar más efectos no deseados no graves (35 estudios, 5342 participantes)
- podría mejorar el comportamiento general (siete ensayos 792 participantes)
- podría no afectar a la calidad de vida (cuatro ensayos, 608 participantes)

Limitaciones de la evidencia

La confianza en los resultados de la revisión es limitada por varias razones. A menudo, las personas de los estudios podían saber qué tratamiento estaban tomando los niños, lo que podía influir en los resultados. El informe de los resultados no fue completo en muchos estudios y en el caso de algunos desenlaces los resultados variaron entre los estudios. Los estudios fueron pequeños y utilizaron diferentes escalas para medir los síntomas. Además, la mayoría de los estudios solo duraron un breve periodo de tiempo, por lo que resulta imposible evaluar los efectos a largo plazo del metilfenidato. Alrededor del 41% de los estudios estaban financiados o parcialmente financiados por la industria farmacéutica.

¿Cuál es el grado de actualización de esta evidencia?

Esta es una actualización de una revisión realizada en 2015. La evidencia está actualizada hasta marzo de 2022.

Conclusiones de los autores:

La mayoría de las conclusiones de la versión de 2015 de esta revisión siguen siendo válidas. Los metanálisis actualizados de esta revisión indican que el metilfenidato versus placebo o ninguna intervención podría mejorar los síntomas del TDAH evaluados por los profesores y el comportamiento general en niños y adolescentes con TDAH. Podría no haber efectos sobre los eventos adversos graves ni la calidad de vida. El metilfenidato se podría asociar con un mayor riesgo de eventos adversos considerados no graves, como trastornos del sueño y disminución del apetito. Sin embargo, la certeza de la evidencia para todos los desenlaces es muy baja y, por lo tanto, la verdadera magnitud de los efectos sigue sin estar clara.

Debido a la frecuencia de eventos adversos no graves asociados con el metilfenidato, el cegamiento de los participantes y de los evaluadores de los desenlaces es especialmente difícil. Para hacer frente a este reto, se debe buscar y utilizar un placebo activo. Podría ser difícil encontrar un fármaco así, pero identificar una sustancia que pudiera imitar los efectos adversos fácilmente reconocibles del metilfenidato evitaría la falta de cegamiento que afecta negativamente a los ensayos aleatorizados actuales.

Las revisiones sistemáticas futuras deberían investigar los subgrupos de pacientes con TDAH que se podrían beneficiar más y menos del metilfenidato. Esto se podría hacer con datos individuales de participantes para investigar predictores y modificadores como la edad, la comorbilidad y los subtipos de TDAH.

La FDA actualiza las advertencias para mejorar el uso seguro de los estimulantes de venta con receta para tratar el TDAH y otras afecciones

FDA, 11 de mayo de 2023

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-actualiza-las-advertencias-para-mejorar-el-uso-seguro-de-los-estimulantes-recetados>

Para abordar las preocupaciones persistentes sobre el uso indebido, el abuso, la adicción y la sobredosis de los estimulantes de venta con receta, la FDA está exigiendo que se actualice el Recuadro de advertencia y otros datos para garantizar que la información para la prescripción es consistente para todos los medicamentos de esta clase. La información para la prescripción de algunos estimulantes de venta con receta no contiene advertencias actualizadas sobre los daños del uso indebido y el abuso y, en particular, sobre el hecho de que la mayoría de las personas que abusan de los estimulantes de venta con receta los obtienen de otros familiares o compañeros. Además, las personas a las que se recetan estimulantes a menudo reciben solicitudes para compartir su medicación. Compartir estos medicamentos con otras personas puede ocasionar trastornos por consumo de sustancias y adicción en aquellos con los que se comparten estos medicamentos.

Los estimulantes de venta con receta pueden ser una opción terapéutica importante para los trastornos para los que están indicados. Sin embargo, incluso cuando se recetan adecuadamente para tratar un trastorno concreto, pueden ocasionar un uso indebido o el abuso. El uso indebido y el abuso,

también denominados usos no médicos, pueden incluir tomar su propio medicamento de forma distinta a la prescrita o utilizar el medicamento de otra persona. Por este motivo, compartir estimulantes de venta con prescripción médica con personas a las que no se les han recetado es una preocupación importante y uno de los principales factores que contribuyen al consumo no médico y a la adicción. El uso indebido y el abuso de los estimulantes de venta con receta puede provocar una sobredosis y la muerte, y este riesgo aumenta con dosis más altas o métodos no aprobados de tomar el medicamento, como la inhalación o inyección.

¿Qué está haciendo la FDA?

Estamos exigiendo que se actualice el recuadro de advertencia, la advertencia más destacada de la FDA, y estamos añadiendo otra información a la información para la prescripción en todos los estimulantes de venta con receta. Estamos añadiendo la información de que los pacientes nunca deben compartir los estimulantes que les han recetado con nadie, y la información del Recuadro de advertencia describirá los riesgos del mal uso, el abuso, la adicción y la sobredosis de manera consistente en todos los medicamentos de su clase. El Recuadro de advertencia

también aconsejará a los profesionales de la salud que vigilen de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de uso indebido, abuso y adicción.

La información sobre estos riesgos está siendo requerida en varias secciones de la información para la prescripción, incluyendo las secciones Advertencias y Precauciones, Abuso y Dependencia de Drogas, Sobredosificación y Consejos para el Paciente. También estamos exigiendo que se actualicen las Guías existentes del medicamento para ayudar a educar a los pacientes y cuidadores sobre estos riesgos.

¿Qué deben hacer los profesionales de la salud?

Evalúe el riesgo de uso indebido, abuso y adicción del paciente antes de prescribir medicamentos estimulantes. Aconseje a los pacientes que no compartan con nadie el estimulante que se les ha recetado. Eduque a los pacientes y a sus familias sobre estos graves riesgos, el almacenamiento adecuado del medicamento y el desecho correcto de cualquier medicamento no utilizado. A lo largo del tratamiento, evalúe y monitoree a los pacientes periódicamente para detectar signos y síntomas de consumo no médico, adicción y posible desviación, lo que se puede evidenciar cuando hay solicitudes de renovación más frecuentes de lo que estaría justificado dada la dosis prescrita.

¿Qué deben hacer los pacientes y cuidadores?

Tome siempre el estimulante exactamente como se lo haya recetado su profesional de la salud. No aumente la dosis del medicamento ni lo tome con más frecuencia de lo prescrito. Nunca proporcione ningún medicamento estimulante de venta con receta a otra persona, ya que puede tener graves riesgos para aquellos a los que no se les recetó. Guarde los medicamentos estimulantes de venta con receta de forma segura, fuera de la vista y del alcance de los niños y en un lugar al que no puedan acceder otras personas, incluyendo a los visitantes del hogar. Deseche inmediatamente los estimulantes recetados no utilizados o caducados de forma adecuada o llévelos a un sitio, lugar o programa de devolución de medicamentos. Hable con su profesional de la salud si su consumo de estimulantes de venta con receta le ocasiona problemas para su salud, sus relaciones, sus responsabilidades o con la ley, o si tiene problemas de abuso de estos u otros medicamentos. Acuda a una sala de emergencias o llame al 911 si experimenta síntomas de sobredosis por estimulantes, incluyendo nuevos temblores o cambios en los temblores existentes, convulsiones, comportamiento inquieto o agresivo, reflejos hiperactivos, respiración rápida, pulso rápido o irregular, confusión, calambres estomacales o síntomas más graves como ataque al corazón o derrame cerebral. Hable con su profesional de la salud si tiene preguntas o dudas sobre los riesgos de tomar estimulantes de venta con receta.

Puede encontrar más información en el enlace que aparece en el encabezado.

Uso médico y tratamiento farmacológico combinado entre los adultos estadounidenses que consumen estimulantes del sistema nervioso central: un análisis transversal

(Medical use and combination drug therapy among US adult users of central nervous system stimulants: a cross-sectional analysis)

Moore TJ, Wirtz PW, Curran JN, et al

BMJ Open 2023;13:e069668. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069668

<https://bmjopen.bmj.com/content/13/4/e069668> (De libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: interacciones de medicamentos, TDAH, consumo de estimulantes para TDAH con otros neurolépticos, polifarmacia, peligros de la polifarmacia

Resumen

Objetivo. Analizar los patrones de uso médico por parte de la población adulta de los estimulantes como la anfetamina y metilfenidato, clasificados en EE UU como sustancias controladas de la Lista II, con un alto potencial de dependencia psicológica o física.

Diseño. Estudio transversal.

Entorno y participantes. Facturas de medicamentos de venta con receta surtidas a adultos estadounidenses, de 19 a 64 años, pertenecientes a una base de datos de facturas de seguros comerciales que contaba con 9,1 millones de adultos inscritos de forma continua, entre el 1 de octubre de 2019 y el 31 de diciembre de 2020. El uso de estimulantes se definió como adultos que surtieron una o más recetas de estimulantes durante el año calendario 2020.

Medición de resultados. El resultado primario fue una factura de prescripción ambulatoria que incluyera la fecha de servicio y los días de suministro de estimulantes del sistema nervioso central (SNC). La combinación-2 se definió como 60 días o más

de tratamiento combinado con un estimulante de la Lista II, y uno o más fármacos estimulantes del SNC adicionales. La terapia combinada-3 se definió como la adición de 2 o más estimulantes del SNC. Utilizando la fecha de servicio y los días de suministro, analizamos el número de estimulantes y otros medicamentos que activan el SNC, para cada uno de los 366 días de 2020.

Resultados. Entre los 9.141.877 adultos inscritos de forma continua, el estudio identificó a 276.223 individuos (3,0%) que consumieron estimulantes de la Lista II durante 2020. Surtieron una mediana de 8 (IQR, 4-11) recetas de estos medicamentos estimulantes con 227 (IQR, 110-322) días de exposición al tratamiento. Entre este grupo, 125 781 (45,5%) los combinaron con uno o más estimulantes del SNC adicionales durante una mediana de 213 (IQR, 126-301) días de tratamiento. Asimismo, 66.996 (24,3%) consumidores de estimulantes tomaron dos o más estimulantes del SNC adicionales durante una mediana de 182 (IQR, 108-276) días. Entre los consumidores de estimulantes, 131.485 (47,6%) estuvieron expuestos a un antidepresivo, 85.166 (30,8%) surtieron recetas de ansiolíticos/sedantes/hipnóticos y 54.035 (19,6%) recibieron recetas de opiáceos.

Conclusiones. Una gran proporción de adultos que consumen estimulantes de la Lista II están expuestos simultáneamente a uno o más estimulantes del SNC, muchos de ellos con tolerancia, efectos de abstinencia o posibilidad de que no se utilicen con

finés médicos. No existen indicaciones aprobadas, y hay poca evidencia procedentes de ensayos clínicos sobre estas

combinaciones de múltiples medicamentos, por lo que su interrupción puede resultar difícil.

Farmacia y Dispensación

¿Qué significa el triángulo negro invertido en el prospecto de un medicamento? ¿Es seguro?

Rafa Sardiña

La Nueva España, 13 de abril de 2023

<https://www.lne.es/salud/guia/2023/04/13/significa-triangulo-negro-invertido-prospecto-medicamento-85951764.html>

Desde el 1 de septiembre de 2013 hay determinados medicamentos que incluyen en su prospecto y en su ficha técnica un triángulo negro invertido

Todos los **prospectos** que acompañan a los medicamentos son exactamente iguales.

Tienen los mismos apartados para facilitar la búsqueda de la información a los usuarios: composición, indicaciones, posología (dosis indicadas), contraindicaciones, precauciones, efectos secundarios e interacciones.

Cuando un fármaco sale al mercado, previamente han sido estudiados sus beneficios y riesgos según los resultados de los ensayos clínicos, por lo que han debido demostrar que tiene más beneficios que perjuicios.

Sin embargo, desde el 1 de septiembre de 2013, hay determinados medicamentos que incluyen en su prospecto y en su ficha técnica un triángulo negro invertido. Pero hay que tener en cuenta que no aparece ni en el envase exterior ni en el etiquetado interior.

Triángulo negro: seguimiento más intensivo

Según explican desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), este distintivo se utiliza en todos los prospectos de los medicamentos que se comercializan en todos los países de la Unión Europea para “identificar que están sujetos a seguimiento aún más intensivo que los demás fármacos”.

- “Generalmente, ello se debe a que se dispone de menos información sobre estos medicamentos que sobre otros, por ejemplo porque se trata de un medicamento comercializado recientemente o porque la información de la que se dispone sobre su uso a largo plazo es limitada”.

Pero ¿esto indica que es menos seguro? Desde la AEMPS aclaran que no, no significa que el fármaco ponga en riesgo la vida de los usuarios.

Por tanto, en los prospectos de los siguientes fármacos siempre estarán señalizados con un triángulo negro:

- Si contiene un nuevo principio activo que ha sido autorizado por primera vez en la Unión Europea después del 1 de enero de 2011.
- Si son medicamentos biológicos, como vacunas o fármacos derivados de plasma, y que han sido autorizados posteriormente al 1 de enero de 2011.
- Con autorización de comercialización condicional, que quiere decir que la compañía farmacéutica debe aportar más datos, o por circunstancias excepcionales.
- O porque se debe aportar más información sobre el uso a largo plazo o sobre un efecto adverso observado durante los ensayos clínicos.

¿Por qué se debe realizar un seguimiento adicional?

Aunque en los ensayos clínicos se han estudiado los beneficios y riesgos de los medicamentos, sí es cierto que se han analizado en un grupo muy pequeño de voluntarios.

No obstante, en la vida real será utilizado por un número más amplio de usuarios y, sobre todo, más diverso y que pueden sufrir otras enfermedades, lo que puede derivar en otros efectos secundarios que antes no han sido notificados.

Así, con este distintivo, se pretende que los pacientes informen a las autoridades sanitarias de cualquier efecto adverso (también con fármacos que no cuenten con triángulos negros invertidos). Se puede hacer utilizando el sistema de notificación vigente en nuestro país, como al médico de cabecera, farmacéutico o enfermera.

Con esto, se ayuda a los profesionales a evaluar si los beneficios de un determinado medicamento se mantienen superiores a sus riesgos.

- “El triángulo de color negro facilita la rápida identificación de los sujetos a seguimiento adicional. Se recomienda encarecidamente a los pacientes y profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de efectos adversos con medicamentos que lleven el triángulo negro, de modo que cualquier información nueva pueda ser analizada eficientemente”.

Acuerdos con farmacias comunitarias para surtir medicamentos esenciales a clientes del sector público en países de ingresos medios y bajos: una revisión del alcance de las consideraciones clave, los retos y las oportunidades

Contracting retail pharmacies as a source of essential medicines for public sector clients in low- and middle-income countries: a scoping review of key considerations, challenges, and opportunities

Kaplan WA, Cellini CM, Eghan K. *et al.*

J of Pharm Policy and Pract **16**, 60 (2023).

<https://doi.org/10.1186/s40545-023-00557-w>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: acceso a medicamentos financiados por el sector público, las farmacias comunitarias y el acceso a los medicamentos, contratar a farmacias comunitarias

Resumen

Antecedentes: Los seguros de salud de los países de ingresos altos suelen establecer acuerdos con farmacias comunitarias privadas para dispensar medicamentos a pacientes ambulatorios. Por el contrario, la dispensación de medicamentos en los países de ingresos bajos y medios a menudo carece de este tipo de acuerdos contractuales. Además, muchos países de ingresos bajos y medios no invierten lo suficiente en las cadenas de suministro y carecen de recursos financieros y humanos para garantizar los niveles de reservas de medicamentos y los servicios de dispensación en las instituciones públicas. Los países que se esfuerzan por alcanzar la cobertura universal en salud pueden, en principio, incorporar a las farmacias comunitarias a sus cadenas de suministro para ampliar el acceso a los medicamentos esenciales. Los objetivos de este documento son (a) identificar y analizar las consideraciones clave, las oportunidades y los retos para los pagadores públicos a la hora de subcontratar el suministro y dispensar medicamentos a farmacias comunitarias y (b) ofrecer ejemplos de estrategias y políticas para abordar estos retos.

Métodos: Para llevar a cabo esta revisión se utilizó una estrategia de revisión bibliográfica. Creamos un marco analítico de las dimensiones clave: (1) gobernanza (incluyendo a la regulación de medicamentos y farmacias); (2) contratación; (3) reembolso; (4) asequibilidad de los medicamentos; (5) acceso equitativo; y (6) calidad de la atención (incluida la atención

farmacéutica "centrada en el paciente"). A partir de este marco, seleccionamos una combinación de tres estudios de caso de países de ingresos altos y cuatro de países de ingresos bajos y medios, y analizamos las oportunidades y los retos que encontramos a la hora de contratar a farmacias comunitarias.

Resultados: A partir de este análisis, identificamos un conjunto de oportunidades y retos que deberían tener en cuenta los pagadores públicos que consideren la contratación público-privada: (1) equilibrar la viabilidad empresarial con la asequibilidad de los medicamentos; (2) incentivar el acceso equitativo a los medicamentos; (3) garantizar la calidad de la atención y la prestación de servicios; (4) garantizar la calidad de los productos; (5) compartir tareas de los proveedores de atención primaria con las farmacias; y (6) garantizar los recursos humanos, y subsanar las limitaciones de capacidad relacionadas, para asegurar la sostenibilidad del contrato.

Conclusión: Las asociaciones público-privadas ofrecen oportunidades para mejorar el acceso a los medicamentos esenciales. Sin embargo, gestionarlos es una tarea compleja en la que influyen diversos factores. Para que las asociaciones contractuales sean eficaces, es necesario adoptar un enfoque sistémico en el que se tengan en cuenta los contextos empresarial, industrial y regulatorios relacionados con el sistema de salud. Se debe prestar especial atención a los contextos y sistemas de salud que experimentan cambios acelerados, como los cambios en las preferencias de los pacientes y la evolución del mercado como consecuencia de la pandemia por covid-19.

Dispensación de antibióticos de venta sin receta en farmacias comunitarias y factores asociados a nivel mundial: una revisión sistemática de métodos mixtos (*Worldwide dispensing of non-prescription antibiotics in community pharmacies and associated factors: a mixed-methods systematic review*)

Li J, Zhou P, Wang J, Li H, Xu H, Meng Y, Ye F, Tan Y, Gong Y, Yin X.

Lancet Infect Dis. 24 de abril de 2023;S1473-3099(23)00130-5. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00130-5.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: demanda de antibióticos sin receta, empleados de farmacia que inducen el consumo de antibióticos, falta de acceso a servicios de salud y uso de antibióticos

Resumen

Esta revisión sistemática de métodos mixtos calculó la prevalencia combinada de la dispensación de antibióticos sin receta en las farmacias comunitarias de todo el mundo e identificó los factores asociados que influyen en esta práctica. Se incluyeron 162 estudios de 52 países. La prevalencia combinada de la dispensación de antibióticos sin receta en las farmacias comunitarias fue del 63,4% (IC del 95%: 59,6-67,1). La prevalencia fue significativamente mayor en los países de ingresos bajos que en los de ingresos altos. Además, la situación

de la dispensación de antibióticos sin receta no ha mejorado en las dos últimas décadas.

Los estudios cuantitativos mostraron que en las farmacias situadas en zonas económicas más pobres, los empleados de farmacia —que también eran propietarios de la farmacia— y las farmacias privadas tenían más probabilidades de dispensar antibióticos sin receta. Los resultados cualitativos sugirieron cuatro factores principales para explicar la dispensación de antibióticos sin receta. En primer lugar, la fuerte demanda de antibióticos de venta sin receta por parte de los clientes y la falta de conocimientos al respecto; en segundo lugar, la motivación económica o personal de los empleados de farmacia; en tercer

lugar, el hecho de que los servicios de salud alternativos fueran caros o poco convenientes, o que las prácticas de prescripción fueran irregulares; y, por último, la escasa regulación social,

industrial y legal. Es necesario reforzar la actual administración de antibióticos.

Las farmacias y los ensayos clínicos descentralizados

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)

Tags: ensayos clínicos en farmacias, diversificar el reclutamiento en los ensayos clínicos, acercar los ensayos clínicos a la comunidad

Nota de Salud y Fármacos: Resumimos esta noticia porque nos parece importante que los lectores de Salud y Fármacos sepan cómo está evolucionando la implementación de los ensayos clínicos. Salud y Fármacos no favorece este modelo de implementación sino todo lo contrario, pensamos que puede contribuir a que se violen principios éticos y la integridad de los datos recabados.

Un artículo reciente publicado en Applied Clinical Trials [1] discute como las farmacias comunitarias pueden participar en la implementación de los ensayos clínicos descentralizados. En EE UU ya lo están haciendo, y mientras algunas apuestan por esta oportunidad (Walgreens, Kroger, Walmart), CVS acaba de cerrar su unidad de ensayos clínicos.

Los autores de este artículo afirman que las farmacias comunitarias pueden contribuir a promover la diversidad y la inscripción en los ensayos clínicos, mejorar la accesibilidad de los pacientes, utilizar la tecnología para la atención virtual y dar prioridad a los pacientes en los ensayos clínicos.

Según las guías de la FDA, es preferible utilizar proveedores de servicios de salud locales para que la evaluación y el seguimiento de los ensayos clínicos sea más accesible. Las farmacias están repartidas por todo el territorio nacional, por ejemplo, la mayoría de los estadounidenses viven a menos de 16 Km de un Walmart, y por lo tanto pueden reducir la necesidad de que los participantes tengan que desplazarse a lugares lejanos y así facilitar la retención de pacientes.

Los usuarios de las farmacias representan una amplia gama de niveles socio-económicos y etnias, por lo que las farmacias podrían contribuir a obtener muestras de participantes más diversas que las que se reclutan por los medios habituales.

Las guías de la FDA recomiendan el uso del consentimiento informado electrónico (eConsent) para facilitar la toma de decisiones informadas por parte de los participantes en el ensayo,

al tiempo que se garantiza que el proceso cumpla los requisitos normativos. Las farmacias pueden proporcionar la infraestructura necesaria para el eConsent, haciendo más cómoda la participación de los pacientes en los ensayos.

Las guías de la FDA subrayan la importancia de las tecnologías eClinical en la gestión de diversas actividades relacionadas con los ensayos. Las farmacias pueden aprovechar su infraestructura para la atención virtual y pueden ayudar a agilizar la implementación de los ensayos descentralizados para que sea más eficiente.

El reciente cierre de la unidad de ensayos clínicos de CVS Health podría deberse a factores que no están directamente relacionados con su experiencia en la implementación de ensayos clínicos, entre ellos el reajuste estratégico, la competencia, los obstáculos operativos, las implicaciones financieras y las tendencias del sector.

Las guías de la FDA sobre ensayos clínicos descentralizados destacan la importancia de incorporar tecnología y enfoques innovadores para que los ensayos clínicos estén más centrados en el paciente y sean más eficientes. Las farmacias se encuentran en una posición única para apoyar estos esfuerzos, especialmente en lo que se refiere a la atención virtual.

La clave del éxito reside en tener un compromiso a largo plazo con la investigación clínica, una inversión significativa en infraestructura y formación, y un enfoque centrado en el paciente. Las farmacias minoristas deben equilibrar sus operaciones comerciales básicas con los rigurosos requisitos de los ensayos clínicos. También deben estar preparadas para hacer frente a la competencia de los centros de ensayos clínicos tradicionales, como hospitales y centros médicos académicos con infraestructuras establecidas y equipos especializados.

Fuente original

1. Alsumidaie M. Retail Pharmacies and Decentralized Clinical Trials: The Path Forward Despite Challenges. Applied Clinical Trials, May 31, 2023 <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/retail-pharmacies-and-decentralized-clinical-trials-the-path-forward-despite-challenges>

Brasil. Errores de prescripción, dosis, preparación y desperdicio de medicamentos por la distribución individualizada de antimicrobianos a pacientes en unidades de cuidados intensivos neonatales. (*Erros De Prescrição, Dose, Preparo E Desperdício De Medicamentos Relacionados A Distribuição Individualizada De Antimicrobiano Para Pacientes De Uti-Neonatal*)

Haila Kelli dos Santos Vieira, Orenzio Soler, Valéria Regina Cavalcante dos Santos

Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, Umuarama, 2023; 27 (5): 2994-3015

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i5.2023-055

<https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/saude/article/view/9944> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: despilfarro de medicamentos, despilfarro de medicamentos en hospitales

medicación se compararon con el protocolo de prescripción NEOFAX®.

Resumen

Introducción: Entre otras cosas, la Farmacia Hospitalaria es responsable de promover y vigilar el uso seguro de los medicamentos.

Objetivo: Investigar errores de prescripción, dosificación, preparación y desperdicio de antimicrobianos distribuidos de forma individualizada a pacientes de UCI neonatal en la Fundación Santa Casa de Misericórdia de Pará.

Metodología: Estudio transversal, retrospectivo, basado en el concepto de investigación-acción, realizado entre noviembre de 2021 y enero de 2022. Las variables relacionadas con la

Resultados: El estudio involucró a 76 pacientes y analizó 213 prescripciones que involucraron 341 antimicrobianos. 280 (82%) de los antimicrobianos prescritos no contaban con instrucciones claras de preparación y 98 (29%) describían las dosis en forma diferente a NEOFAX®. Los ítems más dudosos se relacionaron con la estabilidad tras la preparación: 341 (100%); sobre el volumen final tras la preparación 341 (100%) y la técnica de preparación 266 (78%). Del total de pacientes, 32 (42%) eran de muy bajo peso, seguidos de 26 (34%) de bajo peso extremo y 18 (24%) de bajo peso.

Conclusión: Los datos obtenidos en el estudio apoyan la implementación de un centro de mezclas intravenosas en la institución estudiada.

Los prospectos de los medicamentos de Brasil carecen de información adecuada sobre los riesgos potenciales para las personas mayores (*Bulas de medicamentos não apresentam informações adequadas sobre potenciais riscos para idosos no Brasil*)

Freitas VAA, Pereira SL.

Geriatr Gerontol Aging.2023;17:e0230011. <https://doi.org/10.53886/gga.e0230011>

<https://cdn.publisher.gn1.link/ggaging.com/pdf/v17e0230011.pdf> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: información inadecuada de los medicamentos para las personas mayores, agencia reguladora presta poca atención a la información sobre medicamentos para adultos mayores, ANVISA

Palabras clave: prescripción inadecuada; lista de medicamentos potencialmente inadecuados; prospectos; efectos colaterales y reacciones adversas relacionadas a medicamentos.

Resumen

Objetivo: Comparar la información sobre los riesgos de los medicamentos potencialmente inadecuados (MPI) para los adultos mayores según los criterios de Beers con la información incluida en los prospectos para los profesionales de la salud que proporciona la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA).

Metodología: Estudio observacional y transversal que comparó la información de los prospectos para los profesionales de salud

correspondientes a 33 medicamentos de referencia en el mercado brasileño, con las recomendaciones específicas para adultos mayores contempladas en los criterios de Beers, y se categorizaron como: completas, incompletas, ausentes o discrepantes.

Resultados: Entre los prospectos de los MPI analizados, el 21,21% no tenía una sección específica sobre el uso de estos medicamentos por los adultos mayores, sino que la información estaba dispersa por todo el texto; el 63,64% de ellos se clasificaron como incompletos; al 33,33% les faltaba información; y el 3,03% incluían información discrepante.

Conclusión: Los prospectos analizados presentaban datos incompletos o ninguna información que permitiera caracterizar al medicamento como PIM para ancianos. Este estudio muestra que algunos prospectos de medicamentos utilizados en Brasil no son satisfactorios, sugiriendo que la comunidad médica debería ser más cautelosa al prescribir y orientar a sus pacientes.

La FDA propone una nueva guía de medicamentos de fácil lectura para los pacientes llamada "Patient Medication Information" (Información sobre medicamentos para pacientes)

(FDA Proposes New, Easy-to-Read Medication Guide for Patients, Patient Medication Information)

FDA, 30 de mayo de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-proposes-new-easy-read-medication-guide-patients-patient-medication-information>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: prospectos de medicamentos entendibles, estrategias para evitar el uso inadecuado de antibióticos

Una prioridad importante para la FDA es proporcionar información precisa y oportuna a la gente, para ayudarles a tomar sus medicamentos recetados de forma segura y eficaz. La evidencia sugiere que si información es más fácil de leer puede ayudar a los pacientes a reducir ciertas reacciones adversas a los medicamentos y mejorar los resultados en su salud.

En la actualidad, los pacientes pueden recibir uno o varios tipos de información escrita sobre medicamentos de venta con receta y determinados productos biológicos, en función de la medicación que se les recete. Los estudios han revelado que el sistema actual para proveer información escrita sobre medicamentos sujetos a receta médica y determinados productos biológicos puede ser confuso, contradictorio, incompleto o repetitivo.

Cuando una información tan crítica es difícil de entender, los pacientes se pueden frustrar, dejar de tomar sus medicamentos o no tomarlos según las indicaciones, lo que puede ser perjudicial para su salud. Las investigaciones sugieren que la falta de adherencia a la medicación puede contribuir a casi el 25% de los ingresos hospitalarios, el 50% de los fracasos del tratamiento y a aproximadamente 125.000 muertes al año en todo el país. Aunque la falta de adherencia a la medicación es compleja, la inconsistencia de los tipos de información escrita existentes, para los medicamentos de venta con receta y determinados productos biológicos, puede repercutir negativamente en la salud pública, y estamos decididos a solucionarlo.

Para abordar este problema, proponemos exigir un nuevo tipo de Guía de Medicamentos denominada Información sobre Medicamentos para Pacientes (Patient Medication Information), que incluye medicamentos de venta con receta y determinados productos biológicos (tanto de marca como genéricos) utilizados, dispensados o administrados en régimen ambulatorio, así como componentes sanguíneos y sangre para transfundir en régimen ambulatorio.

La Información sobre Medicamentos para Pacientes proporcionará información escrita clara, concisa, accesible y útil sobre los medicamentos sujetos a receta médica y determinados productos biológicos, y se presentará en un formato uniforme y fácil de entender, para ayudar a que los pacientes los utilicen de forma segura y eficaz. Utilizar un formato uniforme para presentar la Información sobre Medicamentos para Pacientes

puede facilitar su traducción a otros idiomas y contribuir a que la inteligencia artificial u otras tecnologías conviertan la información, cuando sea posible, a formatos que ayuden a las personas con discapacidad visual.

Estos documentos de una página, que aprobará FDA, destacarán la información esencial que los pacientes necesitan saber en un formato estandarizado, incluyendo:

- Nombre del medicamento/producto biológico
- Resumen conciso de las indicaciones y usos
- Información importante sobre su seguridad
- Efectos secundarios frecuentes
- Instrucciones de uso

La Información sobre Medicamentos para Pacientes se entregará a los pacientes con sus medicamentos de venta con receta y determinados productos biológicos, cuando se dispensen en un contexto ambulatorio, y también estará disponible en línea para que el público pueda acceder a ella. Además del objetivo primordial de ayudar a los pacientes a utilizar los medicamentos de forma más segura y eficaz, la Información sobre Medicamentos para Pacientes también sustituiría a dos tipos de información escrita para el paciente —que la FDA ha aprobado y que actualmente exige— sobre los medicamentos de venta con receta y determinados productos biológicos, lo que reduciría la duplicación de información y será más rentable para los fabricantes de medicamentos y de ciertos productos biológicos.

También consideramos que esta propuesta es una forma de luchar contra la crisis de falta de información y desinformación que sufre nuestro país en materia de atención médica, la cual es una de las principales prioridades de la agencia. Disponer de un acceso rápido a información directa y fácil de entender en un formato uniforme, para los medicamentos de venta con receta y determinados productos biológicos, puede reducir los casos de interpretaciones erróneas tanto accidentales como intencionadas.

Hoy proponemos una norma que constituye un paso práctico para mejorar la salud de la nación. Nuestra misión, en el ámbito de la salud pública, consiste en garantizar que los medicamentos y determinados productos biológicos se utilicen de forma segura y eficaz, ayudar a las personas a que se sientan capacitadas y seguras de su habilidad para cuidar de su salud, y prevenir resultados perjudiciales para la salud.

España. **La AEMPS arranca la segunda fase del proyecto para eliminar el prospecto en papel de los medicamentos de ámbito hospitalario**

AEMPS, 22 de junio de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-arranca-la-segunda-fase-del-proyecto-para-eliminar-el-prospecto-en-papel-de-los-medicamentos-de-ambito-hospitalario/#>

- Tras los buenos resultados obtenidos en la primera fase del piloto, se pone en marcha la segunda, que incluye nuevas presentaciones de medicamentos
- Los fármacos que formarán parte de esta iniciativa deberán ser de administración exclusivamente hospitalaria sin que exista, en ningún caso, la posibilidad de ser administrados por el paciente o la persona cuidadora
- El objetivo es impulsar el acceso a la información electrónica de estos medicamentos en un ámbito en el que el uso del prospecto en papel es muy limitado

La utilización del prospecto en formato papel de los medicamentos de ámbito hospitalario es muy escasa, ya que esta información está disponible a través del Centro de Información Online de Medicamentos Autorizados (CIMA). Por ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) implantó en enero de 2022 un proyecto piloto para impulsar el acceso a la información electrónica de estos medicamentos y eliminar el prospecto de papel.

Un año después, tras la puesta en marcha del piloto en un pequeño grupo de medicamentos, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha enviado una encuesta a los servicios de farmacia de un número de hospitales seleccionados que han valorado el grado de satisfacción de esta iniciativa en un 4,75 sobre 5, además de afirmar que en la práctica totalidad de los casos, ni los pacientes ni los profesionales sanitarios solicitan el prospecto en papel.

Tras estos resultados, la AEMPS ha impulsado junto con la SEFH, y en coordinación con la Vocalía de Hospitales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), y una serie de compañías farmacéuticas

mayoritariamente integradas en Farmaindustria y la Asociación Española de Medicamentos Genéricos (AESEG), la segunda fase del proyecto piloto sobre el acceso a la información electrónica de medicamentos de ámbito hospitalario y supresión del prospecto en papel. Esta iniciativa, que tendrá una duración de un año desde la publicación de esta nota informativa y se implementará de forma progresiva, contará con nuevas presentaciones de medicamentos (ver Anexo I) que, en ningún caso, serán administrados por el paciente o la persona cuidadora.

La SEFH volverá a realizar una valoración, en este caso definitiva, un año después de su aplicación y la AEMPS informará del resultado final del proyecto piloto sobre el acceso a la información electrónica de medicamentos de ámbito hospitalario y supresión del prospecto en papel.

Se informa a todos los hospitales de que, por razones logísticas y de producción, y para asegurar en todo momento el correcto abastecimiento a todos los hospitales del país de los medicamentos participantes en el proyecto piloto, la puesta en el mercado y distribución de los mismos, tanto a los hospitales que participen en el piloto como a los que no lo hagan, podrá hacerse con envases con y sin prospecto en papel.

Para consultar la información de los medicamentos que forman parte de este proyecto piloto, los servicios de farmacia de los hospitales podrán acceder al prospecto disponible en CIMA, a través de un código Datamatrix no serializado que figurará en el acondicionamiento primario de los envases.

Referencias de interés

Herranz-Alonso A, Delgado-Sánchez O, Santamartina-Conde A, López de la Rica-Manjavacas. Puesta en marcha del primer proyecto piloto “prospecto electrónico” (ePIL) en medicamentos del ámbito hospitalario en España. *Farm Hosp.* 2022;46(2):49-50.

España. **Escopolamina (Escopolamina B. Braun): reacciones adversas por confusión con butilescopolamina (Buscapina, Butilescopolamina Aurovitas)**

AEMPS, abril 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/escopolamina-escopolamina-b-braun-reacciones-adversas-por-confusion-con-butilescopolamina-buscapina-butilescopolamina-aurovitas/>

- Se han notificado reacciones adversas graves por confusión entre dos principios activos diferentes: administración de escopolamina en lugar de butilescopolamina
- Esta confusión puede provocar un cuadro anticolinérgico debido a la sobredosis de escopolamina que puede poner en riesgo la vida del paciente

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) ha recibido cinco casos de reacciones adversas graves relacionados con la administración errónea de escopolamina en lugar de butilescopolamina. Los pacientes afectados requirieron asistencia

médica. Los errores detectados indican que la confusión se puede presentar en la prescripción, en la dispensación y en la administración del medicamento.

La butilescopolamina bromuro (en el pasado denominada escopolamina butilbromuro), por su estructura química de una sal de amonio cuaternaria, no atraviesa la barrera hematoencefálica. Está indicada para el tratamiento de espasmos agudos del tracto gastrointestinal, biliar y genitourinario (consultar la ficha técnica para información detallada). La escopolamina hidrobromuro, en cambio, tiene estructura de amina terciaria por lo que atraviesa la barrera hematoencefálica y está indicada como premedicación en

la anestesia para reducir la salivación excesiva y las secreciones del tracto respiratorio (consultar la ficha técnica para información detallada).

La denominación muy similar de los dos principios activos los hace susceptibles de confusión. Sin embargo, sus indicaciones y dosificación son muy diferentes. Pueden consultarse las fichas técnicas de los distintos medicamentos en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

La administración por error de escopolamina a dosis de butilescopolamina supone una sobredosis que puede provocar reacciones adversas anticolinérgicas a nivel del sistema nervioso central con consecuencias graves. Los signos y síntomas característicos de la sobredosis de escopolamina son cefalea, náuseas, vómitos, visión borrosa, confusión, desorientación, pérdida de memoria y alucinaciones.

Recomendaciones para profesionales sanitarios

- Prestar atención detallada a la posible confusión entre escopolamina y butilescopolamina, tanto en la prescripción como en la dispensación y administración del medicamento.
- Antes de dispensar o de administrar el medicamento, verificar el nombre, dosis, forma farmacéutica e indicación correspondientes.
- Facilitar la diferenciación entre los medicamentos con nombres similares en todas las etapas de la utilización del medicamento.
- Ante la eventual sospecha de sobredosis de escopolamina, seguir las recomendaciones de tratamiento (ficha técnica apartado 4.9: sobredosis).

México. Encuentran pastillas con fentanilo en farmacias mexicanas de costa a costa

Keri Blakinger

La Times, 16 de junio de 2023

<https://www.latimes.com/espanol/eeuu/articulo/2023-06-16/encuentran-pastillas-con-fentanilo-en-farmacias-mexicanas-de-costa-a-costa>

Nuevas pruebas realizadas por reporteros del Times han revelado que algunas farmacias en ciudades de todo México venden medicamentos falsificados contaminados con fentanilo y metanfetamina.

Algunas de las pastillas parecían antibióticos. Otras eran pastillas blancas sin etiquetar. Varias imitaban píldoras estadounidenses ampliamente conocidas, y unas pocas venían en frascos perfectamente sellados.

Todas se compraron en México, en farmacias legales desde Tulum, en el extremo sureste del país, hasta Tijuana, en la frontera noroeste con California.

Y al menos la mitad de ellas eran falsas.

A principios de este año, el Times descubrió que farmacias de varias ciudades del noroeste de México vendían sin receta pastillas falsificadas, haciendo pasar potentes metanfetaminas como Adderall y el mortal fentanilo como Percocet y otros analgésicos opiáceos. Pero cuatro meses más de investigación demostraron que el problema es mucho más amplio de lo que se pensaba.

No se trata sólo de pastillas sueltas que contienen sustancias peligrosas, sino a veces frascos enteros que parecen sellados de fábrica. Y el problema no se limita a una sola zona: Ocurre en lugares turísticos de todo el país, desde la frontera de California hasta la península de Yucatán y desde el extremo sur de Texas hasta la costa del Pacífico.

Durante cinco viajes a México, los reporteros del Times compraron y analizaron 55 pastillas en 29 farmacias de ocho ciudades. Algo más del 50% -28 pastillas- resultaron falsas.

Más de un tercio de los analgésicos opiáceos analizados -15 de 40- eran falsos, la gran mayoría positivos por fentanilo. Uno dio

positivo por un medicamento más débil y otro no contenía ningún fármaco. Mientras tanto, 12 de las 15 muestras de Adderall dieron positivo a otras sustancias, entre ellas metanfetamina y, en un caso, a MDMA, la droga comúnmente conocida como éxtasis.

Algunas de las pastillas procedían de farmacias de destinos costeros como Playa del Carmen, Cozumel, Tulum, Los Cabos y Puerto Vallarta. Otras se compraron en Tijuana y Nuevo Progreso, ciudades fronterizas con un floreciente sector de turismo médico y farmacéutico.

En la mayoría de esos lugares, las pastillas que dieron positivo procedían de farmacias independientes, donde los trabajadores las vendían sin receta, y pastilla a pastilla. Pero en Puerto Vallarta, los medicamentos falsificados estaban disponibles incluso en una cadena regional de farmacias, un lugar donde la gente podría esperar un mayor control de calidad. Tanto allí como en Nuevo Progreso, las pastillas compradas en frascos sellados dieron positivo a drogas más potentes, un posible signo de la sofisticación de las falsificaciones fabricadas por los cárteles, que según los expertos son probablemente la fuente.

“Esto es terrible: muestra una absoluta falta de control en las farmacias”, dijo Vanda Felbab-Brown, investigadora de la Brookings Institution que ha estudiado los cárteles de la droga. “Es un asesinato institucionalizado”.

No está claro el número de víctimas mortales. Los informes del Times confirman que al menos media docena de estadounidenses han sufrido sobredosis o han muerto tras tomar pastillas falsificadas compradas en farmacias. Pero dado que las autoridades mexicanas no realizan habitualmente análisis toxicológicos detallados, es imposible saber cuántas personas más se han visto afectadas.

Ahora, dadas las nuevas pruebas que muestran lo comunes que son las pastillas contaminadas en las farmacias de todo el país, algunos expertos en el mercado de medicamentos temen que el problema pueda tener un alcance mucho más amplio, que incluya a turistas de fuera del continente americano.

No está claro si los dependientes y propietarios de las farmacias saben que están vendiendo falsificaciones mortales. Algunos trabajadores de farmacias advirtieron del riesgo de las píldoras adulteradas y del “Adderall casero”, pero ninguno ofreció ninguna explicación cuando se contactó con ellos más tarde.

Los funcionarios del gobierno mexicano han hecho caso omiso de las reiteradas peticiones de comentarios, excepto una fiscal federal que dijo este mes que su oficina sólo haría comentarios si los periodistas revelaban los nombres y las ubicaciones de las farmacias que visitaban.

La Administración para el Control de Drogas de Estados Unidos conoce el problema desde al menos 2019.

El mes pasado, después de hablar durante media hora en una conferencia en Beverly Hills, la administradora de la DEA, Anne Milgram, se negó a responder preguntas de los reporteros del Times. Cuando se le preguntó si estaba al tanto de los informes sobre farmacias mexicanas que venden píldoras contaminadas con fentanilo y metanfetamina, se fue sin responder.

Más tarde, ofreció comentarios a través de una portavoz por correo electrónico, sin abordar las preguntas concretas planteadas.

“Una de las mayores amenazas para la seguridad y la salud de los estadounidenses hoy en día son las pastillas falsas que se venden con receta como medicamentos legítimos, cuando en realidad no lo son: son fentanilo”, señala el comunicado de Milgram. “En 2022, la DEA incautó más de 58 millones de pastillas que contenían fentanilo en Estados Unidos. Continuamos nuestros esfuerzos de aplicación y educación sobre este importante tema para salvar vidas.”

En un día de finales de primavera en Puerto Vallarta, los turistas que llevaban vasos de Starbucks y latas de Michelob Ultra paseaban por las avenidas bordeadas de buganvillas de la bulliciosa Zona Romántica. La ciudad, de casi un cuarto de millón de habitantes, se encuentra en la costa del Pacífico, aproximadamente a medio camino entre las fronteras norte y sur de México.

La vida nocturna es un gran atractivo en Puerto Vallarta, una popular ciudad costera del estado mexicano de Jalisco.

La ciudad es más conocida como destino de vacaciones para homosexuales que como punto importante del turismo médico. Pero entre sus bares y boutiques hay docenas de farmacias, muchas de ellas dispuestas a vender potentes medicamentos sin receta.

México es desde hace tiempo la meca de los estadounidenses que buscan un acceso más fácil y barato a medicamentos que en Estados Unidos requieren receta médica, como Viagra, Xanax y tramadol. En teoría, la oxycodona y las anfetaminas están mucho

más controladas. Si una farmacia está dispuesta a venderlas sin receta, es una señal de alarma de que podrían no ser auténticas.

Y, sin embargo, en las ciudades que visitaron los reporteros, encontrar farmacias que las vendieran sin receta resultó fácil. A veces, los reporteros compilaron una lista de posibles farmacias para visitar utilizando Reddit, siguiendo consejos enviados por correo electrónico o navegando por reseñas de farmacias en línea. Otras veces, el punto de partida era una búsqueda en Google Maps de farmacias cercanas.

Para comprar pastillas para las pruebas, los periodistas entraban en farmacias de zonas turísticas y pedían, normalmente en inglés, Adderall y Percocet u oxycodona. A veces, los dependientes decían que no tenían las pastillas, pero a menudo sacaban una lista con las ofertas.

Las listas plastificadas no siempre incluían los medicamentos solicitados, pero normalmente los empleados iban a la trastienda o metían la mano bajo el mostrador para coger los envases de pastillas escondidos. En algunos casos, los empleados de la farmacia decían que tenían que volver después de la entrega diaria, o hacían una llamada rápida para que les trajeran pastillas de fuera.

Después, los reporteros trituraron una porción de cada pastilla y utilizaron tiras reactivas para determinar si contenían fentanilo o metanfetamina, siguiendo un protocolo recomendado por investigadores de la UCLA que realizaron sus propias pruebas a principios de este año.

Posteriormente, se analizaron muestras de aproximadamente un tercio de los medicamentos en un laboratorio con un espectrómetro de masas, que ayudó a confirmar los resultados iniciales e identificar otros adulterantes, como MDMA y cafeína.

Los resultados amplían las conclusiones publicadas a principios de este año por el equipo de investigación de la UCLA, que utilizó un espectrómetro de infrarrojos para demostrar que 20 de cada 45 pastillas compradas en cuatro ciudades del noroeste de México eran falsificaciones que contenían fentanilo, metanfetamina o heroína.

“No sabemos exactamente cuándo empezó esto, ni cuán extendido está”, declaró en febrero a The Times Chelsea Shover, investigadora principal del estudio. “La incógnita más importante es probablemente cuánta gente ha muerto o ha tenido graves consecuencias para la salud por esta causa, y no tenemos ni idea”.

Desde entonces, los periodistas han trabajado para responder a algunas de esas preguntas, primero descubriendo pruebas de múltiples sobredosis y varias muertes, y ahora demostrando que el problema está mucho más extendido de lo que se pensaba.

Aunque el Times encontró falsificaciones en cada una de las ocho ciudades en las que hizo pruebas, había grandes variaciones en cuanto a la disponibilidad, el coste y las probabilidades de que una píldora determinada fuera falsa.

En las zonas populares de las ciudades más septentrionales que visitaron los reporteros -Cabo San Lucas, San José del Cabo, Tijuana y Nuevo Progreso- solía haber varias farmacias por

manzana. La mayoría de las visitadas estaban dispuestas a vender oxicodona, Percocet o Adderall sin receta, normalmente por menos de 20 dólares por pastilla. En Nuevo Progreso, se podían comprar frascos enteros de oxicodona que resultaron ser falsos por tan sólo 40 dólares.

Más al sur, en las ciudades turísticas de lujo de la Riviera Maya, menos farmacias vendían narcóticos potentes sin receta. Muchas de las que lo hacían sólo vendían tiras de tabletas o frascos enteros de pastillas comercializadas como Percocet o Adderall, a veces a precios exorbitantes que superaban los 700 dólares por frasco.

Los reporteros compraron y examinaron pastillas en tres ciudades de la región: Cozumel, Playa del Carmen y Tulum, donde las farmacias que estaban dispuestas a vender pastillas individuales solían cobrar entre 15 y 40 dólares por cada una.

Las pastillas vendidas como Adderall demostraron ser poco fiables en todo el país, y las probabilidades de que una pastilla vendida en una farmacia como oxicodona o hidrocodona fuera una peligrosa falsificación variaban de una ciudad a otra.

Todos los opiáceos analizados por los periodistas en Cabo San Lucas dieron positivo en fentanilo, pero ninguno en Puerto Vallarta. En Puerto Vallarta, una muestra de hidrocodona - conocida comúnmente por la marca Vicodin- resultó ser en un medicamento más débil.

Investigadores de la UCLA compraron a principios de este año en una farmacia sin nombre de una ciudad de la costa occidental, una muestra de supuesta oxicodona que resultó ser heroína.

En una farmacia cercana a la zona roja de Tijuana -en una farmacia en la que ninguno de los medicamentos dio positivo por fentanilo-, un amable dependiente con sudadera universitaria llegó a advertir a los clientes de que otras tiendas vendían pastillas adulteradas.

Sólo el 15% de los opiáceos analizados por los reporteros en la península de Yucatán resultaron ser fentanilo. Esto se debió en parte a que algunas farmacias parecían estar obteniendo pastillas legítimas de la cercana Guatemala y revendiéndolas. Varias farmacias ofrecían oxicodona morada con el nombre de un fabricante guatemalteco, junto con un número de registro guatemalteco.

Ninguno de los frascos adquiridos por los reporteros en ninguna ciudad dio positivo a otras drogas. Pero en Nuevo Progreso, un frasco sellado de Percocet dio positivo a fentanilo. Y lo que es aún más preocupante, en Puerto Vallarta todos los frascos sellados de medicamentos que compraron los reporteros - incluidos cuatro frascos de supuesto Adderall y uno de supuesta hidrocodona- eran falsos y dieron positivo a metanfetamina y tramadol, respectivamente.

Por lo general, había señales de alarma evidentes: Varios tenían erratas en las etiquetas, y unos pocos estaban completamente en inglés con los números completos del Código Nacional de Medicamentos estadounidense, o NDC.

Para Felbab-Brown, experto en carteles de la Brookings Institution, la sofisticación y prevalencia de los medicamentos falsificados en las farmacias recuerda a la forma en que las organizaciones criminales mexicanas se infiltraron en la industria pesquera hace unos años. El cártel de Sinaloa “iba a las plantas de procesamiento y les decía: ‘Mira, quemaremos tu planta y mataremos a tu familia si no vendes nuestro pescado’”, explicó Felbab-Brown.

Otros cárteles copiaron la maniobra de Sinaloa, y el problema se extendió por todo el país. Ahora, a Felbab-Brown le preocupa que algo similar pueda estar ocurriendo en las farmacias mexicanas, y que pueda tener implicaciones fuera del continente americano.

Felbab-Brown explica que, cuando el Times descubrió en febrero un problema de falsificación en la costa occidental de México, los turistas estadounidenses y canadienses eran los más afectados. Pero como el problema no se limita a esa región, podría afectar a otra población de visitantes.

“Toda la Riviera Maya es enorme para los turistas europeos”, dijo Felbab-Brown. “¿Cuánto les va a exponer esto?”. A la luz de los hallazgos de The Times en México, dijo, los gobiernos en Europa deberían ser proactivos.

“Tienen que montar una campaña de advertencia realmente seria”, dijo, “en lugar de no informar a la gente sobre un riesgo importante”.

Perú. Digemid: farmacias que vendan medicamentos sin receta médica serán multadas con S/4.950

Ricardo Mc Cubbin

La República, 2 de junio de 2023

<https://larepublica.pe/sociedad/2023/06/02/digemid-farmacias-que-vendan-medicamentos-sin-receta-medica-seran-multadas-con-s4950-minsa-86948>

La entidad adscrita al Ministerio de Salud advirtió que esta práctica pone en riesgo la salud de las personas, al exponerlas a la automedicación.

La Dirección General de Salud Ambiental (Digesa) informó que las farmacias que vendan medicamentos sin receta médica, como es el caso de los antibióticos, antihipertensivos y antidiabéticos, serán multados con S/4.950 (1 UIT). La institución aseveró que

esta práctica poner en riesgo la salud de las personas, al exponerlas a la automedicación.

Gina Huaraj, farmacéutica clínica de la entidad adscrita al Ministerio de Salud, expresó su preocupación por la venta inescrupulosa de psicofármacos, debido a su potencial abuso y dependencia. Dijo, además, que podrían ser usados para sedar a víctimas con fines delictivos.

“Por ejemplo, el uso indiscriminado de los antimicrobianos ha generado que los microorganismos se fortalezcan y sean resistentes, logrando neutralizar sus efectos”, puntualizó.

También explicó que los locales deben dispensar productos bajo una receta médica vigente y que no haya sido usada anteriormente. Asimismo, el documento no deberá tener enmendaduras y tendrán que contar con los datos mínimos del prescriptor, el paciente y los medicamentos. Así lo establece el Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos, aprobado con el Decreto Supremo n.º 014-2011-SA.

Finalmente, la Digemid solicitó a las Direcciones Regionales de Salud (Diresas) mejorar el control y fiscalización de venta de medicamentos con receta médica.

Como se recuerda, una menor de 11 años falleció tras tomar benzodiazepina, a causa de un aparente reto en redes sociales. De acuerdo a la necropsia, la alumna del colegio Imperio de Tahuantinsuyo, de Independencia, murió por una hemorragia intraparenquimal cerebral no traumática. La escolar fue velada en compañía de sus amigos y familiares, quienes acudieron con globos blancos a darle el último adiós.

Reino Unido. Lloyds Pharmacy compartió datos confidenciales de sus clientes con los que hacen publicidad dirigida

(LloydsPharmacy shared customers' sensitive data for targeted advertising)

Alex Hern

The Guardian, 15 de abril de 2023

<https://www.theguardian.com/business/2023/apr/15/lloyds-pharmacy-shared-customer-sensitive-data-targeted-advertising-tiktok-facebook>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: farmacias y privacidad de los clientes, farmacias comparten datos con medios sociales

Lloyds Pharmacy ha estado compartiendo datos de clientes que han hecho compras delicadas, como Viagra, con TikTok y Facebook, con el fin de darles información para sus sistemas de publicidad dirigida, según ha revelado una investigación.

La gran empresa es una de los cientos de farmacias en línea que se sabe que han estado utilizando pequeños fragmentos de código informático que pueden compartir datos personales (como nombres completos y números de teléfono) con las grandes empresas de tecnología.

Una investigación conjunta de The Guardian y Radio Sweden descubrió que los sitios web contenían "píxeles" publicitarios incrustados en su página de cobros por las compras en línea. En otros casos, los píxeles se incluían en los resultados de las búsquedas, permitiendo que las redes sociales tuvieran acceso a los síntomas específicos de los usuarios.

En una de las pruebas, los píxeles recopilaron los términos exactos de búsqueda introducidos en el sitio web de Lloyds — como "disfunción eréctil" y "síndrome del intestino irritable"—, así como los productos concretos añadidos al carrito de compras —entre ellos, Viagra, crema para la candidiasis y una prueba de clamidia—.

Al monitorizar el tráfico en la red, fue posible ver los términos que se enviaban a las empresas de redes sociales. En el proceso de pagar por la compra, tanto los píxeles de seguimiento de Facebook como los de TikTok recopilaban la dirección de correo electrónico del usuario. Lloyds también enviaba a Facebook el nombre y apellidos del usuario, mientras que a TikTok le enviaba su número de teléfono.

En ningún momento se dio el consentimiento explícito para compartir la información, y no había opción de desactivar la transmisión en la descripción de la información sobre cookies.

Más de 200 farmacias de toda Europa tienen píxeles publicitarios de Facebook, TikTok o ambos, y pueden estar compartiendo correos electrónicos de los clientes, y otros datos de identificación personal, con las redes sociales.

Pero un análisis detallado de las farmacias más grandes descubrió que solo Lloyds estaba enviando, a TikTok específicamente, información médica confidencial, así como datos de identificación personal.

Poco después de contactar a Lloyds para solicitar comentarios, desapareció por completo el píxel de TikTok de su sitio web, mientras que el píxel de Facebook se actualizó para que solo funcionara después de que el usuario aceptara las cookies. La farmacia afirma que esta medida no tuvo nada que ver con las investigaciones, sino que se debió a un cambio en el sistema informático.

Otra farmacia británica en línea, E-surgery, también envió información médica a Facebook a través de un píxel, incluyendo las respuestas dadas al sitio, a través de su cuestionario de consulta en línea.

Facebook dice que tiene incorporado un filtro para detectar y eliminar información médica sensible antes de que se haya almacenado en sus sistemas. Pero la empresa no pudo responder a las preguntas sobre su efectividad.

En otra prueba que se llevó a cabo el año pasado, los investigadores de Radio Sweden crearon su propio sitio web fingiendo ofrecer servicios de farmacia y cargaron un píxel de Facebook en la página de cobro por las compras en línea. Al visitar al gestor de publicidad de la farmacia falsa, se pudo ver que los datos confidenciales, como las búsquedas y los nombres de los productos, habían sido almacenados por la red social.

Un portavoz de Meta dijo en una declaración: "Los publicistas no deben enviar información sensible sobre las personas a través de nuestras herramientas comerciales. Hacerlo va en contra de nuestras políticas y enseñamos a los publicistas a configurar

correctamente las herramientas comerciales para evitar que esto ocurra. Nuestro sistema está diseñado para filtrar los datos potencialmente sensibles que es capaz de detectar".

"No queremos que los sitios web o las aplicaciones nos envíen información sensible de las personas", añadió el portavoz. "Si una empresa nos envía datos potencialmente sensibles, lo que en algunos casos puede ocurrir por error, nuestro mecanismo de filtrado está diseñado para eliminar los datos potencialmente confidenciales que este detecta antes de que se puedan almacenar en nuestros sistemas de anuncios. Como cualquier tecnología, nuestros filtros no siempre podrán detectar todo. Sin embargo, estamos mejorando constantemente nuestros mecanismos para asegurarnos de que detectamos lo máximo posible".

Lloyds dijo: "Lloyds Pharmacy revisa periódicamente sus políticas de cookies y de privacidad para garantizar que estén en consonancia con nuestras obligaciones legales y reglamentarias. Actualmente estamos investigando las cuestiones que Sweden Radio y The Guardian han planteado.

"Mientras tanto, Lloyds Pharmacy podrá aclarar que el cambio en el uso de píxeles, al que se refieren Sweden Radio y The Guardian, no se produjo a raíz de esas investigaciones, sino que fue el resultado de la transición de sus sistemas informáticos al Hallo Healthcare Group el 6 de abril de 2023".

"Es norma de la industria que los minoristas compartan información anonimizada con sus socios de las redes sociales, en nuestro caso así se establece en las políticas de privacidad y cookies de LloydsPharmacy".

E-surgery no respondió a las solicitudes de comentarios.

Según un portavoz de TikTok: "Al igual que otras plataformas, los publicistas utilizan el píxel de TikTok para medir la eficacia de sus anuncios, mostrar anuncios a los usuarios que han visitado su sitio web, y ayudar a mejorar las campañas en función de las señales específicas que los ellos mismos han decidido enviarnos".

"Usar el píxel de TikTok para recibir datos confidenciales, incluyendo información personal de salud, sería una violación de nuestros términos. Trabajamos continuamente con nuestros socios para evitar la transmisión involuntaria de dichos datos".

La Oficina del Comisario de Información del Reino Unido dijo que no haría comentarios sobre ejemplos concretos, añadiendo: "Cuando las organizaciones procesan información personal en un espacio en línea, se aplica la ley de protección de datos. Las empresas que procesan datos personales con fines comerciales deben hacerlo de forma justa, legal y transparente".

Utilización

Claves para almacenar en casa de forma correcta los medicamentos

Rebeca González Ginés

COFM, 5 de junio de 2023

<https://blog.cofm.es/claves-para-almacenar-en-casa-de-formar-correcta-los-medicamentos/>

Todos los medicamentos pueden ser peligrosos si no se administran según sus indicaciones, si los toma la persona incorrecta, si no se almacenan adecuadamente o si no se eliminan de manera segura. Almacenar adecuadamente los medicamentos es esencial para garantizar que mantengan su actividad farmacológica de la forma esperada hasta su fecha de caducidad, y para evitar accidentes por intoxicación. Un almacenaje inadecuado de los medicamentos puede contribuir a una disminución de su efectividad, incluso sin haber alcanzado su fecha de caducidad, o llegar a ser nocivos para la salud.

Los factores que más afectan a la estabilidad de los medicamentos son las altas temperaturas, la humedad elevada y la exposición a la luz directa.

A continuación, os damos algunos consejos para almacenar correctamente los medicamentos:

- Sigue las instrucciones de conservación y almacenamiento detalladas en el prospecto (apartado 5) y/o en el envase de cada medicamento. Generalmente, los medicamentos pueden ser mantenidos a temperatura ambiente, salvo aquellos que requieran condiciones especiales de conservación. Ante cualquier duda, pregunta a tu farmacéutico.
- Los medicamentos termolábiles (insulinas, vacunas, determinados colirios, algunos antibióticos, etc.) son aquellos

que se identifican con un asterisco en su envase y que deben conservarse en nevera, entre 2°C y 8°C. A la hora de conservar un medicamento en el frigorífico de nuestra casa, debemos hacerlo en la zona central y asignar para ello un compartimento concreto, bien señalizado, para evitar confusiones, intoxicaciones accidentales o abusos. Debemos almacenar los medicamentos lejos de los alimentos. No colocarlos en el congelador o cerca de este, ni almacenarlos en la puerta porque la temperatura puede sufrir variaciones cuando se abre. Si tenemos que viajar y sobre todo en verano, hay que asegurar las condiciones de temperatura adecuadas usando neveras portátiles.

- Almacena los medicamentos que no requieran refrigeración en un lugar fresco y seco, alejados de focos de calor o luz directos. No se deben almacenar los medicamentos en la cocina ni en el baño ya que son las habitaciones de la vivienda en las que se producen más cambios de temperatura y de humedad. No obstante, teniendo en cuenta que suele ser una práctica muy extendida y habitual, si los almacenamos en un armario de la cocina, debemos asegurarnos de que están alejados de las fuentes de calor y/o humedad que pueden afectarles y del alcance de los niños.
- Para evitar confusiones, es útil guardar siempre el medicamento en su propio envase original junto con su prospecto. No debemos tirar el prospecto, porque contiene

información muy útil que puede ser necesaria en el futuro (modo de empleo, contenido de alérgenos, reacciones adversas, etc.). Nunca deben mezclarse medicamentos diferentes en el mismo envase. Si se usan pastilleros, debemos conservar los envases originales de los medicamentos con sus prospectos.

- Mantenga los medicamentos en un lugar alto y fuera del alcance y de la vista de los niños. Recuerda guardar siempre los medicamentos después de cada uso.
- No olvides que puedes preguntar en tu farmacia si puedes utilizar un medicamento de conservación en frío que haya estado fuera de la nevera durante un periodo de tiempo determinado. En algunos casos concretos lo podrás seguir usando sin problemas; en otros, lo tendrás que desechar.
- No debemos dejar nunca los medicamentos en el coche, ya que se alcanzan temperaturas extremas dentro de ellos, que en muchos casos son incompatibles con la estabilidad de los medicamentos. Una vez más, pregunta a tu farmacéutico si debes desecharlos o no.

- Revisa tu botiquín casero por lo menos una vez al año. Elimina medicamentos caducados, medicamentos que ya no se toman, medicamentos en mal estado y medicamentos en los que no se lee claramente su fecha de caducidad y/o su nombre. Recuerda que la fecha de caducidad de un medicamento se expresa según el formato 00/0000, es decir, dos cifras que indican el mes y cuatro cifras que indican el año, así la fecha de caducidad es el último día del mes indicado.

- Por último, recuerda que los medicamentos nunca deben tirarse a la basura. Debemos desechar los envases y medicamentos que no se necesitan en el punto SIGRE de tu farmacia.

Y recuerda que, si tienes alguna duda sobre el modo de conservación del medicamento que vas a tomar o administrar, ante la posible aparición de posos, cambios de color u olor, cambios de consistencia, etc., debes consultar con tu farmacéutico y si es necesario desechar ese envase correctamente.

Dos expertos en farmacoepidemiología explican los riesgos de las combinaciones peligrosas de medicamentos de venta libre para el resfriado y de los medicamentos de venta con receta (*Watch out for dangerous combinations of over-the-counter cold medicine and prescription drugs – two pharmacoepidemiology experts explain the risks*)

Macarius Mwinisungee Donneyong, Ximena Oyarzún-González

The Conversation, 21 de abril de 2023

<https://theconversation.com/watch-out-for-dangerous-combinations-of-over-the-counter-cold-medicine-and-prescription-drugs-two-pharmacoepidemiology-experts-explain-the-risks-195167>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: paracetamol, acetaminofén, DayQuil, inhibidores de la monoaminooxidasa, Marplan, isocarboxazida, Nardil, fenelzina

Cuando llegan los resfriados, las gripes y las alergias, muchas personas recurren automáticamente a medicamentos de venta libre para combatir y tratar los síntomas. Estos incluyen descongestivos, analgésicos, medicamentos para la tos o la alergia y combinaciones de los mismos. Casi el 70% de los adultos en EE UU utilizan medicamentos de venta libre como primer recurso para tratar los síntomas del resfriado y la gripe [1].

Aunque estos medicamentos son de fácil acceso y se utilizan ampliamente, puede que a muchas personas les sorprenda saber que no están exentos de riesgos.

Somos un equipo de farmacoepidemiólogo [2] y farmacéutico e investigamos la adherencia a los medicamentos y los posibles daños de la medicación asociados a las interacciones entre fármacos. La farmacoepidemiología es el estudio del uso de medicamentos y los resultados del tratamiento entre grandes poblaciones en entornos reales.

Un estudio de 2021 mostró que, entre 2017 y 2019, aproximadamente 6,1 de cada 1.000 personas visitaron las salas de emergencia debido a daños causados por medicamentos [3] en EE UU. De estas visitas a las salas de emergencia, el 38,6% resultaron en hospitalización. La mayoría de estos casos ocurrieron en pacientes de 65 años o más.

Otro estudio calculó que, cada año, 26.735 personas fueron a urgencias por efectos adversos relacionados con medicamentos de venta libre para el resfriado y la tos [4]. Y más del 60% utilizaron los medicamentos por razones distintas a su uso original.

Combinar medicamentos, hierbas e incluso ciertos tipos de alimentos puede ser perjudicial.

Los peligros de mezclar medicamentos

A veces, cuando dos o más medicamento se toman juntos, sus interacciones pueden producir efectos nocivos inesperados [5]. Los farmacéuticos y los médicos suelen estar bien informados sobre las posibles interacciones entre medicamentos, por lo que es muy importante que los pacientes pregunten a sus proveedores de servicios de salud qué medicamentos de venta libre pueden utilizar sin peligro.

Es importante leer atentamente los ingredientes del envase de los medicamentos de venta libre para evitar la duplicación de dosis. Los medicamentos para el resfriado —incluyendo analgésicos, descongestivos nasales y antitusivos o expectorantes— suelen estar compuestos por varios ingredientes. Una persona que tome también un medicamento de un solo ingrediente combinado con una de estas formulaciones de múltiples ingredientes puede recibir una dosis poco segura de ese ingrediente.

Por ejemplo, el paracetamol (también conocido por su nombre comercial Tylenol) se suele tomar como principio activo único en un comprimido. Pero el paracetamol también se añade a

menudo a medicamentos de venta libre con varios ingredientes. Por ejemplo, algunas formulaciones de DayQuil —un medicamento de venta libre para aliviar los síntomas del resfriado y la gripe— contienen paracetamol junto con un antitusivo y un descongestivo nasal. Los médicos no suelen recomendar el uso simultáneo de Tylenol de un solo ingrediente y DayQuil, ya que aumenta el riesgo de sufrir efectos adversos, como daños hepáticos debido a una sobredosis accidental. Los signos y síntomas de una sobredosis de paracetamol son náuseas, vómitos, dolor abdominal y confusión.

También es peligroso para los pacientes que toman fármacos llamados inhibidores de la monoaminoxidasa —una de las primeras clases de antidepresivos que incluye Marplan (isocarboxazida) y Nardil (fenelzina), entre otros—, o antidepresivos tricíclicos, en combinación con pseudoefedrina [6], fenilefrina [7] o efedrina, que se utilizan para tratar la congestión. La combinación de estos descongestivos [8] con los inhibidores de la monoaminoxidasa o con antidepresivos tricíclicos podría provocar una tensión arterial muy alta y arritmias.

Tomar oxycodona, un opiáceo, al mismo tiempo que ciertos antidepresivos también puede ser peligroso [9].

La escasez de medicamentos para niños es parte del problema.

Cada persona responde a los fármacos de forma diferente

Además de la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas u otros efectos adversos, estos medicamentos pueden afectar de forma diferente a cada persona [10] y aumentar el riesgo de sufrir daños en función de sus características y grupo de edad. A medida que envejecemos, nuestro organismo empieza a perder la capacidad de eliminar eficazmente los fármacos, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos y sobredosis accidentales.

Algunos medicamentos pueden ser peligrosos para las personas que padecen determinadas enfermedades. Por ejemplo, la pseudoefedrina, la fenilefrina y la efedrina podrían aumentar los niveles de azúcar en la sangre [11], por lo que es importante que los pacientes diabéticos tengan cuidado al consumirlos. Además, dado que estos medicamentos se asocian a un aumento de la tensión arterial, los pacientes con hipertensión, hipertiroidismo o enfermedades cardíacas deben tener cuidado al tomarlos, o evitarlos por completo.

Aunque todo el mundo puede sufrir los efectos adversos de los medicamentos para el resfriado y la gripe, algunos grupos —como los adultos mayores, los niños y las mujeres embarazadas— pueden correr un riesgo mayor.

Las personas mayores que utilizan fármacos de venta con receta para tratar múltiples enfermedades pueden tener un mayor riesgo de interacciones farmacológicas debido al gran número de medicamentos que se utilizan simultáneamente para tratar diferentes enfermedades. El organismo de las personas mayores no es tan hábil como el de los jóvenes para absorber, distribuir y eliminar los medicamentos. Esto puede aumentar el riesgo de sobredosis y de interacciones entre medicamentos.

Alternativas para niños

La FDA y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades no recomiendan administrar medicamentos para el resfriado a niños menores de 4 años [12]. Debido a una serie de factores, los niños pequeños tienen un mayor riesgo de sobredosis accidental y acontecimientos adversos [13] que podrían causar la muerte.

Por un lado, los cuerpos pequeños responden a las dosis de forma diferente [14]: la misma dosis en un niño puede hacer que la concentración sanguínea de un fármaco sea superior a la que se produciría en un adulto. Además, a medida que el niño se desarrolla, los órganos maduran a su propio ritmo y se observan cambios en la composición corporal. Así que, además de la talla del niño, los médicos deben tener en cuenta su etapa de desarrollo. Y algunos medicamentos ni siquiera están recomendados para niños [15], ya que no han desarrollado los mecanismos necesarios para procesar el fármaco.

Sin embargo, existen algunas alternativas más seguras [16]. Las investigaciones han demostrado que la miel puede ser útil para reducir los síntomas del resfriado y la gripe [17] en niños mayores de un año.

La solución salina nasal, una solución salina utilizada para limpiar las fosas nasales y mejorar el flujo de aire nasal, puede ayudar a aliviar la congestión y el goteo nasal. Y ciertas cremas y pomadas que contienen los compuestos calmantes alcanfor, mentol o aceites de eucalipto pueden a veces ser eficaces para reducir la tos, la congestión y las dificultad para dormir [18].

Prácticas recomendadas durante el embarazo

Algunos de los componentes utilizados frecuentemente en los medicamentos para el resfriado no se recomiendan durante el embarazo, ya que pueden poner en riesgo no solo a la madre, sino también al feto. El paracetamol es el medicamento de venta libre que los médicos recomiendan [19] para tratar el dolor y la fiebre en cualquier etapa del embarazo. Pero el paracetamol solo se debe usar cuando sea necesario y en la dosis mínima, ya sea una sola vez o durante unos cuantos días como máximo [20].

Cualquier otro analgésico o antiinflamatorio, como el ibuprofeno, el ketoprofeno, el naproxeno y la aspirina, no deben tomarse durante el embarazo sin la aprobación de un médico [21]. Estos fármacos, a excepción de la aspirina, se conocen como antiinflamatorios no esteroideos o AINE. Se asocian a diversos efectos adversos en el feto [22], como insuficiencia renal y reducción de la cantidad de líquido amniótico.

Para síntomas como la congestión nasal durante el embarazo, el fármaco de elección [23] es un descongestivo llamado oximetazolina en su forma intranasal. Pero también es de vital importancia utilizar este fármaco siguiendo las recomendaciones de un médico, porque se sospecha que, en determinados contextos, puede tener algunos efectos adversos sobre el flujo sanguíneo placentario y uterino.

Por su seguridad, pregunte siempre a su farmacéutico o proveedor de atención médica sobre los riesgos y peligros de tomar varios medicamentos al mismo tiempo.

Referencias

- OTC Sales Statistics. Consumer Healthcare Products Association. (n.d.). <https://www.chpa.org/about-consumer-healthcare/research-data/otc-sales-statistics>
- Macarius Donneyong, PhD, MPH. The Ohio State University College of Pharmacy. OSU Pharmacy. (n.d.). <https://pharmacy.osu.edu/directory/macarius-donneyong>
- Budnitz, D. S., Shehab, N., Lovegrove, M. C., Geller, A. I., Lind, J., & Pollock, D. A. US Emergency Department Visits Attributed to Medication Harms, 2017-2019. *JAMA*, 326(13), 1299. (2021). <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13844>
- Mital, R., Lovegrove, M. C., Moro, R. N., Geller, A. I., Weidle, N. J., Lind, J., & Budnitz, D. S. US emergency department visits for acute harms from over-the-counter cough and cold medications, 2017–2019. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 31(2), 225–234. (2021). <https://doi.org/10.1002/pds.5384>
- Food And Drug Administration. Drug Interactions: What You Should Know. (n.d.). <https://www.fda.gov/drugs/resources-you-drugs/drug-interactions-what-you-should-know>
- Swanson-Bearman, B. Pseudoephedrine*. In Elsevier eBooks (pp. 556–557). (2005). <https://doi.org/10.1016/b0-12-369400-0/00811-5>
- Eccles, R. Substitution of phenylephrine for pseudoephedrine as a nasal decongestant. An illogical way to control methamphetamine abuse. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(1), 10–14. (2007). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02833.x>
- PharmD, D. S. S., & PharmD, C. W. N. OTC Drug Interaction Considerations in the Cough and Cold Aisle. *Drug Topics*. March 8, 2022. <https://www.drugtopics.com/view/otc-drug-interaction-considerations-in-the-cough-and-cold-aisle>
- Yunusa, I. Taking certain opioids while on commonly prescribed antidepressants may increase the risk of overdose. *The Conversation*. (n.d.). <https://theconversation.com/taking-certain-opioids-while-on-commonly-prescribed-antidepressants-may-increase-the-risk-of-overdose-178262>
- White, C. M. Why prescription drugs can work differently for different people. *The Conversation*. (n.d.). <https://theconversation.com/why-prescription-drugs-can-work-differently-for-different-people-168645>
- Pray, W. S. Challenges When Recommending Nonprescription Products for Patients With Diabetes. *U.S. Pharmacist*. June 17, 2010. <https://www.uspharmacist.com/article/challenges-when-recommending-nonprescription-products-for-patients-with-diabetes>
- Food And Drug Administration. Should You Give Kids Medicine for Coughs and Colds?. 2023 <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/should-you-give-kids-medicine-coughs-and-colds>
- Briars, L. A. The Latest Update on Over-the-Counter Cough and Cold Product Use in Children. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 14(3), 127–131. 2009. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-14.3.127>
- White, C. M. Why prescription drugs can work differently for different people. *The Conversation*. (n.d.). <https://theconversation.com/why-prescription-drugs-can-work-differently-for-different-people-168645>
- Batchelor, H., & Marriott, J. F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 395–404. (2015) <https://doi.org/10.1111/bcp.12267>
- DeGeorge, K. C. Treatment of the Common Cold. *AAFP*. September 1, 2019. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0901/p281.html>
- Allan, G. M., & Arroll, B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *Canadian Medical Association Journal*, 186(3), 190–199. 2014. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121442>
- Ibid.
- Rozek Wigle, P. Pregnancy and OTC Cough, Cold, and Analgesic Preparations. *U.S. Pharmacist*. March 15, 2006. <https://www.uspharmacist.com/article/pregnancy-and-otc-cough-cold-and-analgesic-preparations>
- Bauer, A. Z. Tylenol could be risky for pregnant women – a new review of 25 years of research finds acetaminophen may contribute to ADHD and other developmental disorders in children. *The Conversation*. (n.d.). <https://theconversation.com/tylenol-could-be-risky-for-pregnant-women-a-new-review-of-25-years-of-research-finds-acetaminophen-may-contribute-to-adhd-and-other-developmental-disorders-in-children-168820>
- Black, R. A. Over-the-Counter Medications in Pregnancy. *AAFP*. June 15, 2003. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2003/0615/p2517.html>
- Food and Drug Administration. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. October 15, 2020. <https://www.fda.gov/media/142967/download>
- UpToDate. Agents used to treat the common cold and its symptoms, efficacy and safety in pregnancy. UpToDate. (n.d.). <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGY%2F62846~OBGY%2F75622~OBGY%2F51533~OBGY%2F77865&topicKey=undefined>

Un estudio revela que el horario en que se toma la medicación antihipertensiva una vez al día no influye en los resultados cardiovasculares (*Timing of Once-Daily Blood Pressure Medications Does Not Influence Cardiovascular Outcomes, Study Finds*)
Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: eficacia del tratamiento de la hipertensión, toma nocturna de los antihipertensivos

Casi la mitad de los estadounidenses adultos padecen hipertensión (valores de presión arterial que se sitúan constantemente por encima de lo normal), lo que los pone en riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (como infarto y accidente cerebrovascular) [1]. Esto se debe a que la hipertensión daña las paredes de las arterias, haciéndolas más susceptibles a la acumulación de placa y sus consiguientes complicaciones.

La buena noticia es que hay evidencia sólida procedente de proyectos de investigación que demuestran que el control de la presión arterial alta —junto con la adopción de un estilo de vida

saludable y el uso de medicamentos antihipertensivos (para reducir la presión arterial) cuando sea necesario— reduce los riesgos de enfermedad cardiovascular y muerte [2]. Este efecto favorable de la reducción de la presión arterial se produce en pacientes con diversos niveles de presión arterial alta y afecciones subyacentes.

En los últimos años, ha habido un debate sobre el horario en que los pacientes deberían tomar sus medicamentos antihipertensivos. En general, en los ensayos clínicos que respaldaron la aprobación de estos medicamentos, los pacientes tomaban sus antihipertensivos una vez al día por la mañana (en adelante, dosis matutina). Sin embargo, se ha planteado la hipótesis de que la dosis vespertina de estos medicamentos

reduce la presión arterial por la noche y disminuye su aumento por la mañana [3], lo que posiblemente reduzca el riesgo de enfermedad cardiovascular. Aunque dos estudios previos (denominados Hygia [4] y MAPEC [5]), realizados por el mismo grupo de investigadores españoles, informaron un efecto protector sobre los efectos cardiovasculares inusualmente alto al tomar la dosis diaria de los medicamentos antihipertensivos a la hora de acostarse, en comparación con la dosis matutina, se ha cuestionado la validez de estos estudios [6, 7].

En contraste con los resultados de estos estudios realizados en España, un reciente ensayo clínico británico a gran escala y bien diseñado —que probablemente sea representativo de los pacientes hipertensos expertos en Internet y en general tratados en los consultorios de atención primaria— no mostró mayores beneficios de la dosis vespertina frente a la dosis matutina de antihipertensivos, administrados una vez al día, en cuanto a los principales efectos cardiovasculares. Este nuevo ensayo clínico, denominado estudio TIME, fue financiado por la British Heart Foundation (Fundación Británica del Corazón) y publicado en el número del 22 de octubre de 2022 de la revista *The Lancet*.

Detalles del estudio TIME [8]

Este estudio británico fue un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, abierto pero ciego en cuanto a los criterios de valoración. En él participaron 21.104 pacientes adultos con hipertensión que tomaban al menos una medicación antihipertensiva una vez al día. Cada uno de estos pacientes estaba registrado con un médico general en el Reino Unido y tenía una dirección de correo electrónico, ya que el seguimiento del estudio se realizó por este medio y a través de un portal de estudio en línea. La edad media de los pacientes en el momento de la inscripción era de 65 años, el 58% de ellos eran hombres y el 91% eran de raza blanca.

El personal del ensayo asignó aleatoriamente a 10.601 pacientes a que tomaran todos sus medicamentos antihipertensivos habituales una vez al día por la mañana (entre las 6 a.m. y 10 a.m.) y asignó a los 10.503 pacientes restantes a que tomaran estos medicamentos por la noche (entre las 8 p.m. y medianoche). Los medicamentos antihipertensivos específicos que tomó cada paciente fueron prescritos por el médico que lo trataba. Los investigadores señalaron que no tenían motivos para creer que la elección de estos medicamentos se viera afectada por la participación en el ensayo.

Los pacientes del estudio completaron periódicamente cuestionarios en línea en los que se les preguntaba —o a sus contactos alternativos si no respondían—, sobre su adherencia al horario asignado para tomar su medicamento antihipertensivo y si experimentaban acontecimientos adversos específicos relacionados con la medicación o determinados criterios de valoración de acontecimientos cardiovasculares. Un comité independiente de médicos especialistas en cardiología y accidentes cerebrovasculares, que no conocía la asignación de los pacientes a los grupos, verificó los criterios de valoración del estudio utilizando bases de datos nacionales de mortalidad y hospitalización.

Tras una mediana de seguimiento de cinco años, los investigadores observaron que los pacientes de los grupos que tomaban la dosis por la mañana y por la noche presentaban tasas

similares del criterio de valoración principal del estudio (una combinación de muerte de origen vascular u hospitalización por infarto o derrame cerebral no mortales). En concreto, este criterio de valoración principal se produjo en el 3,7% de los pacientes que tomaron la dosis por la mañana y en el 3,4% de los que tomaron la dosis por la noche. Asimismo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los análisis adicionales, en los que se dividió a los pacientes en subgrupos en función de su edad, sexo, tabaquismo, antecedentes de diabetes o enfermedad cardiovascular y los tipos específicos de su medicación para la presión arterial.

Cabe destacar que el número de hospitalizaciones por glaucoma fue un criterio de valoración secundario del estudio TIME, ya que a los oftalmólogos les preocupaba que la presión arterial baja por la noche (hipotensión nocturna) —un posible efecto adverso de la dosis nocturna de antihipertensivos— pudiera empeorar las consecuencias del glaucoma. Sin embargo, no hubo diferencias en el número de pacientes con glaucoma que requirieron ingreso hospitalario entre los grupos del estudio.

Además, no se detectaron problemas de seguridad importantes en los grupos de estudio. Sin embargo, síntomas como diarrea, mareos o aturdimiento, dolores musculares, e indigestión o malestar estomacal, fueron más frecuentes entre los pacientes del grupo de dosis matutina. En cambio, las visitas excesivas al baño durante el día o la noche fueron más frecuentes entre los pacientes del grupo de dosis vespertina.

En general, los investigadores del estudio TIME llegaron a la conclusión de que, aunque su estudio era lo bastante amplio como para haber detectado diferencias clínicamente importantes en los eventos cardiovasculares entre los dos grupos, no detectaron "ninguna ventaja" de la dosis vespertina, sobre la dosis matutina de antihipertensivos administrados una vez al día, en términos de consecuencias cardiovasculares importantes o de muerte.

Cabe destacar que se está llevando a cabo un estudio canadiense llamado *BedMed* —que se espera que termine a finales de 2023— en el que también se comparan las dosis de antihipertensivos a la hora de acostarse y por la mañana [9]. Hasta que no se disponga de los resultados de ese estudio, no parece haber ninguna razón de peso para que los pacientes hipertensos que toman antihipertensivos una vez al día cambien el horario de las dosis.

Qué hacer

Si toma antihipertensivos, hable con su médico sobre el mejor horario para tomarlos, ya que las pruebas actuales indican que la administración de antihipertensivos una vez al día por la mañana o por la noche probablemente no afecte a los resultados cardiovasculares. Lo más importante es tomar los antihipertensivos con regularidad, a una hora que le resulte cómoda y que minimice los efectos adversos. No suspenda ningún medicamento para la presión arterial sin antes consultar a su médico.

También es crucial adoptar un estilo de vida saludable como tratamiento de primera línea para reducir la hipertensión. Estas modificaciones incluyen abstenerse de fumar, evitar (o al menos limitar) el consumo de alcohol, evitar el estrés prolongado,

consumir una dieta sana (sobre todo la dieta de los Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión [DASH o Dietary Approaches to Stop Hypertension] o la dieta mediterránea), aumentar la ingesta de potasio procedente de alimentos (como las hojas de remolacha y las acelgas) [10] y reducir la ingesta de sodio, perder los kilos de más, realizar al menos 30 minutos diarios de actividad física moderada (como montar en bicicleta, bailar, correr, nadar o caminar), así como tener suficientes horas de sueño de calidad durante la noche [11].

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Estimated hypertension prevalence, treatment, and control among U.S. adults. March 22, 2021. <https://millionhearts.hhs.gov/data-reports/hypertension-prevalence.html>. Accessed March 8, 2023.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-967.
- Ho CLB, Chowdhury EK, Doust J, et al. The effect of taking blood pressure lowering medication at night on cardiovascular disease risk. A systematic review. *J Hum Hypertens*. 2021;35(4):308-314.
- Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Hear J*. 2020;41(48):4565-4576.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: Results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010;27(8):1629-1651.
- Turgeon RD, Althouse AD, Cohen JB, et al. Lowering nighttime blood pressure with bedtime dosing of antihypertensive medications: Controversies in hypertension - Con side of the argument. *Hypertension*. 2021;78(3):871-878.
- Lüscher TF. The Hygia trial: Discussions about surprising results. *Eur Hear J*. 2020;41(16):1600.
- Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*. 2022;400(10361):1417-1425.
- ClinicalTrials.gov. The effect of antihypertensive medication timing on morbidity and mortality. Last updated June 16, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02990663>. Accessed March 8, 2023.
- Potassium: An essential but often overlooked nutrient. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1430>. Accessed March 4, 2023.
- Mayo Clinic Staff. 10 ways to control high blood pressure without medication. July 12, 2022. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/high-blood-pressure/art-20046974>. Accessed March 8, 2023.

La automedicación y la mala aplicación de antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos ponen en riesgo la salud y la vida

INVIMA, 24 de abril de 2023

<https://www.invima.gov.co/web/guest/la-automedicacion-y-la-mala-aplicacion-de-antiinflamatorios-esteroideos-y-no-esteroideos-ponen-en-riesgo-la-salud-y-la-vida>

Es fundamental conocer los posibles riesgos asociados al uso inadecuado de medicamentos como el diclofenaco y la dexametasona para evitar reacciones adversas graves que puedan causar incluso la muerte.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima, buscando promover mensajes de protección de la salud pública, a continuación le indica al personal del sector salud, establecimientos farmacéuticos y a la ciudadanía en general, la información de seguridad correspondiente a riesgos asociados a la administración de medicamentos antiinflamatorios esteroideos como la dexametasona y no esteroideos como el diclofenaco; tales como el síndrome de Nicolau, la fascitis necrotizante y otras afectaciones relacionadas con malas prácticas de aplicación y la mezcla de medicamentos, entre otros factores de riesgo.

Riesgos:

- El síndrome de Nicolau es una complicación que puede aparecer después de la aplicación de medicamentos usados para tratar la inflamación o la infección a través de una inyección en un músculo (como el glúteo), una articulación (en el caso de las infiltraciones), o debajo de la piel (en el abdomen). Es una reacción localizada cuya causa no es clara, pero la explicación más aceptada es que al inyectar el medicamento se produce una afectación de la irrigación de la piel y el músculo.
- La fascitis necrotizante es una infección de origen bacteriano rápidamente progresiva de la piel y de los tejidos blandos que suele asociarse con una importante toxicidad en todo el

organismo y es la forma más grave de infección de partes blandas, debido a la rápida destrucción y necrosis o muerte de los tejidos.

- La práctica de mezclar dos medicamentos en una misma jeringa aumenta la cantidad que se administra en un solo lugar cuando la inyección es intramuscular y los componentes de los productos, que son estables por separado, pueden generar precipitados al mezclarse, lo cual aumenta el riesgo y la posibilidad de daño para las personas.
- La inyección de medicamentos debe realizarse bajo condiciones adecuadas de limpieza y con una buena técnica de aplicación porque la presencia de microorganismos, incluidos los que existen en la propia piel del paciente, o una aplicación de la inyección que produzca daño de los tejidos o de una vena o arteria, aumenta el riesgo de afectaciones.

Recomendaciones:

Teniendo en cuenta que las anteriores son reacciones adversas graves que pueden provocar daños severos o incluso la muerte de las personas afectadas, el Invima hace las siguientes recomendaciones a la comunidad en general, personal de la salud y establecimientos farmacéuticos.

- Verifique si los medicamentos que pretende usar son de venta bajo fórmula médica. Si es así, no se automedique y visite a un profesional de la salud.

- Al momento de dispensar un medicamento intramuscular, solicite y verifique la prescripción médica. De acuerdo con el Decreto 2330 de 2006, la prescripción médica es requisito indispensable para la administración de cualquier medicamento por vía intramuscular.
- Al momento de administrar un medicamento verifique que se trate del paciente correcto, dosis correcta, medicamento correcto, vía de administración correcta y horario de administración correcto, y explique al paciente el procedimiento a realizar.
- Evite el uso de medicamentos mezclados en una sola jeringa o en una bolsa si no conoce la estabilidad de la mezcla y no se indica expresamente por parte de los fabricantes que se puede usar de este modo. Si aparecen signos de inestabilidad, como cambios en la apariencia o formación de una mezcla lechosa, descarte el medicamento y no lo aplique.
- Si aparecen signos de inflamación local que no mejoran o se agravan, consulte de inmediato a un médico.

Invima advierte sobre el uso inadecuado de productos con el principio activo semaglutida y que estarían siendo utilizados para bajar de peso

INVIMA, Gobierno de Colombia 3 de mayo de 2023

<https://www.invima.gov.co/invima-advierte-sobre-el-uso-inadecuado-de-productos-con-el-principio-activo-semaglutida-y-que-estarian-siendo-utilizados-para-bajar-de-peso>

En los últimos días se han conocido publicaciones de prensa relacionadas con productos que contienen el principio activo semaglutida y que estarían siendo utilizados para adelgazar; información frente a la que el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) se permite exponer las siguientes consideraciones:

La oferta de productos que prometen bajar de peso rápidamente se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. Sobre esto, se evidencian prácticas inadecuadas que involucran el uso de medicamentos indicados para el tratamiento de patologías determinadas y que deben ser formulados por profesionales de la salud. Es así como recientemente se ha identificado el consumo de medicamentos que contienen como principio activo a la semaglutida, específicamente los productos OZEMPIC® y WEGOVY®, los cuales han cobrado especial interés al ser promocionados en plataformas digitales como TIK TOK por personas reconocidas como celebridades y/o influencers; situación que ha generado, por ejemplo, que en Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) incluyera a Ozempic® en la lista de productos que se encuentran en escasez por aumento en la demanda y consumo. [1]

En Colombia, OZEMPIC® (1.34 mg/mL) cuenta con registro sanitario INVIMA 2019M-0019473 y ha sido indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina y corresponde a un producto de venta bajo fórmula médica. Por otra parte, WEGOVY® es un medicamento que aún no tiene registro sanitario en el país.

Vale la pena señalar que el principio activo semaglutida es un agonista del receptor GLP -1 que actúa de la misma manera que GLP -1 (hormona producida en el intestino) al aumentar la cantidad de insulina que libera el páncreas en respuesta a los alimentos, lo cual ayuda con el control de los niveles de glucosa

en sangre [2], generando efectos como la estimulación de la saciedad, reducción del consumo de energía y hambre y permitiendo en última instancia mantener un nivel de masa grasa más baja [3]. La semaglutida ha sido aprobada por varias agencias de referencia como la Food and Drug Administration (FDA), Health Canada y la European Medicine Agency (EMA) para el tratamiento de la obesidad como enfermedad, incluyendo la modificación de estilos de vida, pero nunca se debe considerar como un medicamento para bajar de peso en otras condiciones, dado el riesgo de presentar eventos adversos serios.

Por lo anterior, se hace un llamado a la población para no adquirir y utilizar medicamentos que contengan semaglutida como alternativa para manejar la pérdida de peso en personas sanas; así como evitar la adquisición de estos medicamentos a través de plataformas digitales.

Finalmente, se recuerda que el consumo de medicamentos que contengan semaglutida debe estar respaldado por la formulación de un profesional de salud idóneo y sólo bajo la indicación para la cual fue autorizado en Colombia.

El control de peso en personas sanas debe fundamentarse en adecuados estilos de vida que incluyen programas de ejercicios y alimentación balanceada.

Referencias

1. Food & Drug Administration (FDA). FDA Drug Shortages. Recuperado el 13 de marzo del 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/dsp_ActiveIngredientDetails.cfm?AI=Semaglutide%20\(Ozempic\)%20Injection&st=c&tab=tabs-1](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/dsp_ActiveIngredientDetails.cfm?AI=Semaglutide%20(Ozempic)%20Injection&st=c&tab=tabs-1)
2. European Medicines Agency (EMA). Ozempic Recuperado el 13 de marzo del 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic>
3. Alabduljabbar K, le Roux CW, Vincent RP. Semaglutide is precipitating a revolution in obesity care. Translational Metabolic Syndrome Research 5 (2022) 24- 26