Boletín Fármacos:

Prescripción, Farmacia y Utilización

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





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

Editores

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

Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México Mariano Madurga, España

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE. UU Enrique Muñoz Soler, España Antonio Ugalde, EE.UU. María Cristina Latorre, Colombia Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

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

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

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

Investigaciones	
Estudios farmacoepidemiológicos de las dispensaciones a pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles en centros de atención primaria de la salud de Godoy Cruz, Mendoza (Argentina) Palomo VB, Manucha W, Giraudo E, Calderón CP	1
Litio y suicidio. Se cuestiona el litio como tratamiento preventivo de la reincidencia de actos suicidas Katz Ira R Comentado por Martinez-Granados F, Marín-Pradenas S, Pol-Yanguas E	7
Para proveer mejor atención evite prescribir estos medicamentos	,
Rev Prescrire 2021; 41 (458): 935-947.	12
Medicamentos y Embarazo Fundación Femeba	16
El Libro Verde de los Medicamentos Carlos Durán, octubre 2021	16
Recomendaciones discordantes e inapropiadas en guías de consenso y basadas en la evidencia: análisis empírico	17
Yao L, Ahmed MM, Guyatt GH, Yan P, Hui X, Wang Q et al.	17
Información sobre la supervivencia global en los productos oncológicos aprobados por la FDA Salud y Fármacos	18
Novedades sobre el COVID	
Transparencia de los ensayos de la vacuna covid-19: decisiones sin datos Tanveer S, Rowhani-Farid A, Hong K, et al	19
La guía viva de la OMS: Fármacos para prevenir, tratar y manejar la covid-19 WHO	21
COVID-19: OMS desaconseja el uso de plasma de convalescientes DW	22
Recomendaciones conjuntas de la EMA y el ECDC sobre vacunación heteróloga frente a la covid-19 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	22
Actualización de las terapias farmacológicas para covid-19 Fundación FEMEBA, Proyecto DIME, Universidad Nacional de Colombia	24
Controversias actuales alrededor de las vacunas contra SARS-CoV-2: efectividad, dosis diferidas, esquemas heterólogos y tercera dosis Fundación Femeba	24
Actualización sobre el coronavirus (covid-19): La FDA limita el uso de ciertos anticuerpos monoclonales para tratar el covid-19 debido a la variante ómicron	24
FDA	25
Según los expertos, los beneficios de la vacuna covid-19 se han exagerado Maryanne Demasi	25
Advierten sobre potenciales riesgos del uso de la píldora de Merck contra el covid en embarazadas Benjamin Mueller	27
Advierten de graves efectos de la píldora de Pfizer José A. Chozas	29
Innovación	
La OMS recomienda una innovadora vacuna antipalúdica para los niños en riesgo OMS	30
Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración	20
Rev Prescrire 2021; 41 (449): 204-205	32

Profilaxis de preexposición para el VIH (PrEP) Review Prescrire, 2021; 41 (448): 130-131	33
Givosiran (Givlaari°) y porfiria hepática aguda Rev Prescrire 2021; 41(450):249	34
Siponimod (Mayzent°) y la esclerosis múltiple secundaria progresiva Rev Prescrire 2021; 41(451):338-339	35
Con respecto a la aprobación de la FDA de trilaciclib (Cosela) para el cáncer de pulmón de células pequeñas extendido Kerrington Powell, V Prasad	36
NICE y el inclisiran	30
Salud y Fármacos	37
La Resistencia a los Antibióticos	
La siguiente pandemia ya ha empezado: la covid ha acelerado la aparición de superbacterias Manuel Ansede	37
Aumentan las infecciones resistentes a los medicamentos en las Américas debido al mal uso de los antimicrobianos durante la pandemia	
OPS Aumente la registancia a los medicamentes en les infecciones princries per la que hay que escagar hien el	40
Aumenta la resistencia a los medicamentos en las infecciones urinarias por lo que hay que escoger bien el tratamiento Pharmacy Practice News	41
Resistencia a antibióticos de relevancia clínica en un hospital de Corrientes Micaela A. Gritti Ma, Melo Favalesso M . Gómez Capará LG, Peichoto ME	42
Consumo de antimicrobianos en farmacias privadas y droguerías brasileñas a la luz del PAN-BR y de la pandemia de covid-19	
Caetano MC, Campos MR, Emmerick ICM, Luiza VL	42
Antibióticos de alto consumo en Colombia, excreción en orina y presencia en aguas residuales – una revisión bibliográfica Serna-Galvis EA, Martínez-Mena YL, Porras J, Torres-Palma RA	43
Arcsa impulsa «La Receta se Respeta», en el marco de la Semana de la Concienciación sobre el Uso de Antimicrobianos 2021	
Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA-Ecuador)	43
España ultima una red para estrechar la vigilancia de los supermicrobios resistentes a medicamentos Sofía Pérez Mendoza	44
Prescripción	
Qué no hacer en el tratamiento del asma. Cadime, 11 de noviembre de 2021	45
Dejar de fumar: la terapia conductual y los medicamentos pueden ayudar	-
Worst Pills, Best Pills Newsletter "Sorprendente" felta de beneficio al agragar pelbociclib a la terapia endocrina en cóncer de mema	46
"Sorprendente" falta de beneficio al agregar palbociclib a la terapia endocrina en cáncer de mama temprano positivo a receptores hormonales Roxanne Nelson	49
Carga anticolinérgica: recomendaciones Boletín Terapéutico Andaluz	49
Tratamiento farmacológico del glaucoma de ángulo abierto: actualización Boletín Terapéutico Andaluz	49
Eficacia y seguridad de los fármacos modificadores de la enfermedad para la osteoartritis de rodilla y cadera: revisión sistemática y metaanálisis en red Yang W, Sun C, He SQ. et al.	50

Medicamentos biológicos en migraña, hiperlipemias y asma INFAC	51
Infecciones cutáneas bacterianas en el adulto Rosa Madridejos Mora, Núria Barriendos	52
Consideraciones de seguridad en la prescripción de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), a través de una revisión de revisiones sistemáticas Olry de Labry Lima A, Salamanca-Fernández E, Alegre del Rey EJ et al.	52
Antipsicóticos para el tratamiento de síntomas del comportamiento en las demencias Cadime	53
Finalización del tratamiento antidepresivo Rev Prescrire	53
Buprenorfina: Comunicación de seguridad - La FDA advierte sobre los problemas dentales de los medicamentos con buprenorfina que se disuelven en la boca para tratar los problemas por consumo de opiáceos y el dolor FDA	55
Fluconazol: teratogénico, incluso con una sola dosis de 150 mg. Rev Prescrire	56
Fludrocortisona para la hipotensión ortostática Veazie S, Peterson K, Ansari Y et al	57
Añadir ivabradina a la atención habitual de los pacientes con insuficiencia cardíaca: una revisión sistemática con meta-análisis y análisis secuencial de ensayos Maagaard M, Nielsen EE, Sethi NJ, et al.	58
Riesgo de la prescripción de opioides para el manejo del dolor Fajardo Zapata A L, Caicedo Murte N P	59
Oxitocina intranasal en niños y adolescentes con trastorno del espectro autista Sikich L, Kolevzon A, King BH et al	59
Es posible que los médicos sobreprescriban claritromicina para Helicobacter pylori Laird Harrison	60
Suplementos alimenticios: evaluación y control pobre, autorizados con demasiada facilidad y en ocasiones peligrosos Rev Prescrire 2021	60
Estudio descriptivo transversal de los grupos terapéuticos más prescritos en el municipio de Teotitlán de Flores Magón, Oaxaca, México Veronica Castro Bear, Francisco L. Balderas Gómez, Oscar Zuñiga Lemus	61
Farmacia y Dispensación	
El apoyo de la dirección impulsa los biosimilares Salud y Fármacos	62
Los farmacéuticos tienen un papel en la deprescripción David Wild	63
Argentina. Las farmacias ya reciben medicamentos vencidos: ¿de qué se trata la campaña? LM Neuquen	64
Salud promueve el fortalecimiento de los Servicios Farmacéuticos en Atención Primaria de la Salud Gobierno de Argentina	65
Costa Rica. Pacientes pueden exigir recetas de medicamentos por nombre genérico desde este viernes Monserrat Cordero Parra	65
EE UU. Las leyes para los intermediarios de medicamentos pronto podrían ser más estrictas Michael Ollove	66

EE UU. Una farmacia de Atlanta pagará US\$4,6 millones para resolver las acusaciones por violar la Ley de Reclamaciones Falsas en relación con los medicamentos magistrales	60
The Atlanta Voice	68
España. Los prospectos de los medicamentos tienen los meses contados. Pablo Linde	69
España. La dispensación colaborativa debe perdurar tras la covid y extenderse a otras CCAA, según los expertos Diario Farma	70
Encuesta a profesionales sanitarios y pacientes sobre el papel del farmacéutico en la Unidad de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas	
González-Fernández MA, Jiménez-Nácher I, Villamañán-Bueno E, García-Trevijano M, Herrero A.	72
EE UU. Un jurado popular considera a tres grandes cadenas de farmacia responsables de la crisis de opioides en EE UU	
María Antonia Sánchez-Vallejo	72
México. COFECE multa a empresas y personas físicas por coludirse en el mercado de distribución de medicamentos	
COFECE México, COFECE ejecuta suspensiones en distribuidoras de medicamentos por colusión	73 74
México. COFECE ejecuta suspensiones en distribuidoras de medicamentos por colusión	73 74
México. COFECE ejecuta suspensiones en distribuidoras de medicamentos por colusión Utilización La adherencia farmacoterapéutica: de la obediencia hacia el conocimiento, la ética y la cultura	74
México. COFECE ejecuta suspensiones en distribuidoras de medicamentos por colusión Utilización La adherencia farmacoterapéutica: de la obediencia hacia el conocimiento, la ética y la cultura Francisco Martínez-Granados Cloretilo: la droga por menos de 10 euros que se vende en farmacias y alarma a la Policía	74
México. COFECE ejecuta suspensiones en distribuidoras de medicamentos por colusión Utilización La adherencia farmacoterapéutica: de la obediencia hacia el conocimiento, la ética y la cultura Francisco Martínez-Granados Cloretilo: la droga por menos de 10 euros que se vende en farmacias y alarma a la Policía Juan Manuel Del Olmo Consumo de benzodiazepinas y fármacos Z en una organización de la seguridad social nacional argentina: ¿uso racional o excesivo?	74 75 75
México. COFECE ejecuta suspensiones en distribuidoras de medicamentos por colusión Utilización La adherencia farmacoterapéutica: de la obediencia hacia el conocimiento, la ética y la cultura Francisco Martínez-Granados Cloretilo: la droga por menos de 10 euros que se vende en farmacias y alarma a la Policía Juan Manuel Del Olmo Consumo de benzodiazepinas y fármacos Z en una organización de la seguridad social nacional argentina: ¿uso racional o excesivo? Marín G, Del Mauro J, Marin L et al. Casi una de cada cinco personas con hipertensión toma medicamentos que aumentan la presión arterial Lou N Medicamentos sobrantes y caducados en el hogar ¿su almacenaje y desecho representan un problema de salud pública?	74 75 75 76 76
México. COFECE ejecuta suspensiones en distribuidoras de medicamentos por colusión Utilización La adherencia farmacoterapéutica: de la obediencia hacia el conocimiento, la ética y la cultura Francisco Martínez-Granados Cloretilo: la droga por menos de 10 euros que se vende en farmacias y alarma a la Policía Juan Manuel Del Olmo Consumo de benzodiazepinas y fármacos Z en una organización de la seguridad social nacional argentina: ¿uso racional o excesivo? Marín G, Del Mauro J, Marin L et al. Casi una de cada cinco personas con hipertensión toma medicamentos que aumentan la presión arterial Lou N Medicamentos sobrantes y caducados en el hogar ¿su almacenaje y desecho representan un problema de	74 75 75 76

Investigaciones

Estudios farmacoepidemiológicos de las dispensaciones a pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles en centros de atención primaria de la salud de Godov Cruz, Mendoza (Argentina)

Palomo Viviana Beatriz^a, Manucha Walter^b, Giraudo Emiliano^c, Calderón Claudia Patricia^d

- a. Droguería Provincial. Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes. Gobierno de Mendoza, Argentina. E-mail: vivianapal@gmail.com
- b. Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza, Argentina. E-mail: wmanucha@yahoo.com.ar
- c. Farmacología. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, Argentina. E-mail: emigiraudo@yahoo.com.ar
- d. Farmacología, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, Argentina. E-mail: cpcalderon2000@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3928-2861.

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: farmacoepidemiología, hipertensión, diabetes mellitus, uso racional de medicamentos, interacciones farmacológicas, uso apropiado de medicamentos, atención primaria, Mendoza, enalapril, insulina, metformina, polifarmacia, polimedicación

Resumen

El objetivo fue realizar un estudio de utilización de medicamentos en pacientes mayores de 15 años con enfermedades crónicas no transmisibles prevalentes que asistieron a Centros de Atención Primaria de la Salud de Godov Cruz, Mendoza, Argentina. Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal de prescripción-indicación durante dos períodos de 6 meses, uno en el año 2014 y otro en el año 2015. Las enfermedades crónicas no transmisibles más prevalentes fueron hipertensión arterial (14/1000) y diabetes mellitus (9/1000). El grupo etario que más concurrió fue entre 50-64 años. Los medicamentos más dispensados: enalapril (19%); insulina (13%), metformina (11%). Fármacos dispensados por paciente: 1-3 (86%). Fármacos incluidos en la Lista de Medicamentos Esenciales (71%) y Formulario Terapéutico Nacional (89%). Pacientes con potenciales interacciones farmacológicas (67%), graves (19%). La prescripción se consideró adecuada en el 84% de los casos, sin embargo, deben controlarse las interacciones farmacológicas. Los resultados obtenidos permitieron conocer los hábitos prescriptivos.

Introducción

Los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) son aquellos que se ocupan de la comercialización, distribución, prescripción y utilización de los fármacos en una sociedad, con especial énfasis sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas (OMS (1977) [1]. Los objetivos de estos estudios son estudiar cuali y cuantitativamente el consumo de medicamentos, analizar la oferta existente y estudiar los hábitos de prescripción. Se llevan a cabo para obtener información sobre la práctica terapéutica habitual, siendo su principal objetivo conseguir una práctica terapéutica óptima a partir del conocimiento de las condiciones de utilización de los fármacos y el posterior diseño de intervenciones para corregir los problemas identificados [2].

Las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) son enfermedades de larga duración cuya evolución es generalmente lenta. Estas enfermedades representan una verdadera epidemia que va en aumento debido al envejecimiento de la población y los modos de vida actuales, que acentúan el sedentarismo y la mala alimentación [3]. Las ECNT representan la mayor carga de

enfermedad en los países industrializados y un problema de rápido crecimiento en los países subdesarrollados. Son las patologías más comunes, costosas y se ubican entre las más evitables. En gran parte del mundo desarrollado, tres de cada cuatro muertes son causadas principalmente por enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, enfermedad respiratoria crónica y algunos desórdenes músculo-esqueléticos [4].

El origen de las ECNT es multifactorial, involucrando factores ambientales, genéticos, demográficos, socioeconómicos y culturales, entre otros. Existen factores de riesgo (FR) dependientes del estilo de vida, que son modificables, y que se relacionan con la aparición de la ECNT de mayor morbimortalidad. Se estima que más del 80% de las enfermedades cardiovasculares y de la diabetes mellitus (DM) y más de un tercio de los cánceres, podrían prevenirse modificando FR como tabaquismo, alimentación no saludable, inactividad física y consumo elevado de alcohol [5].

Para reducir el impacto de las ECNT en los individuos y en la sociedad, es necesario realizar un enfoque integral incluyendo los sectores de salud, finanzas, transporte, educación, agricultura y planificación, además, se debe invertir en la detección, cribado, tratamiento y al acceso a los cuidados paliativos de las ECNT. Existen intervenciones esenciales de gran impacto a realizarse en Atención Primaria de la Salud (APS) para facilitar la detección temprana y el tratamiento a tiempo [6].

Los medicamentos implican un gasto significativo para el tratamiento de las ECNT, los cuales, pueden además desencadenar consecuencias nocivas como reacciones adversas, el requerimiento de nuevos medicamentos para el tratamiento de las mismas, más consultas, utilización de métodos diagnósticos, internaciones o prolongaciones de las mismas, o inclusive la muerte.

Cuando se consume más de un medicamento, es muy probable que se presente algún tipo de interacción entre ellos. Se conoce como interacción farmacológica (IF) a la modificación del efecto de un fármaco por la acción de otro cuando se administran conjuntamente [7]. Si un paciente toma dos fármacos puede verse aumentado el efecto de uno de ellos, produciendo el aumento de su concentración en el organismo y, por tanto, mayor riesgo de que aparezcan efectos secundarios. A la inversa, si ve su acción disminuida, se puede encontrar falta de utilidad terapéutica. No obstante, las IF pueden ser buscadas para conseguir un mejor efecto terapéutico.

Existen antecedentes de investigaciones previas de nuestro grupo de trabajo sobre EUM en ECNT en pacientes adultos [8,9,10].

El **objetivo** de esta investigación fue analizar la situación farmacoepidemiológica de los pacientes mayores de 15 años, atendidos en Centros de Atención Primaria de la Salud (CAPS) del Área Sanitaria de Godoy Cruz (ASGC), perteneciente al Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes (MSDSyD) del Gobierno de Mendoza, con ECNT de mayor prevalencia, evaluando la racionalidad de las prescripciones, destacando las consecuencias de las mismas cuando son inadecuadas y los efectos que los fármacos pudieran generar, a fin de contribuir con un uso más racional y seguro de los medicamentos, durante dos periodos de 6 meses (marzo a octubre), uno en el año 2014 y otro en el año 2015.

Metodología

La recolección de datos se realizó en los CAPS Nº 30 y Nº 168 del ASGC. Eran los únicos CAPS que contaban con: Servicio de Farmacia habilitado por la autoridad sanitaria, con un farmacéutico a cargo y con un sistema de registro de dispensa informatizado al momento del estudio, es decir, que todas las recetas dispensadas eran incorporadas a un software en la web (SIDICO-WEB).

Dicho software tiene un módulo de gestión de almacenes para los bienes de consumo. El MSDSyD lo adapta para gestionar los insumos farmacéuticos (medicamentos, productos médicos, etc.) desde la compra hasta la dispensa al paciente, permitiendo realizar la trazabilidad del medicamento por marca, lote y vencimiento, entre otras funciones.

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional y transversal para el total de los pacientes mayores de 15 años que concurrieron al Servicio de Farmacia de los mencionados CAPS, en dos periodos de 6 meses, desde mayo a octubre, uno en el año 2014 y otro en el año 2015.

Se recolectaron los siguientes datos: número de consultas, edad, sexo, patología principal, comorbilidades y fármacos dispensados.

Se analizaron las dispensaciones de un total de 1097 pacientes con ECNT. **Criterios de inclusión.** Pacientes mayores de 15 años con ECNT que fueron atendidos por un profesional del CAPS y a los que se le dispensaron medicamentos. **Criterios de eliminación.** Pacientes que presentaban datos incompletos como la edad, patología/s y/o tratamientos farmacológicos dispensados y los pacientes que asistieron más de una vez por la misma ECNT. Los criterios de inclusión, exclusión y eliminación se consideraron según Arias-Gómez y col. [11]

Para el análisis se utilizaron: el listado de medicamentos aprobados por el MSDSyD para ser prescriptos en APS, la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10) [12] para la codificación de los diagnósticos presuntivos, la Clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC) [13] para la sistematización de los medicamentos, las estadísticas e información en salud del MSDSyD, para elaborar indicadores de consumo de medicamentos, de prevalencia, entre otros, y el software Sistema de Bienes de Consumo (SIDICO-WEB) para

obtener los datos sobre la dispensación y características de los pacientes.

Los datos se procesaron en planilla Microsoft Excel 2010. Para el análisis estadístico se utilizó Chi cuadrado y se consideró diferencia significativa para p≤0,05.

Para el cálculo de la prevalencia de las enfermedades se utilizó como denominador el número de consultas de pacientes mayores de 15 años atendidos en los CAPS en el periodo de tiempo estudiado y se expresó por 1000 consultas.

Para el análisis de consumo de medicamentos se calculó el número de Dosis Diaria Definida (DDD), que se define como la dosis promedio de mantenimiento por día en adultos para la indicación principal del principio activo considerado. El número de DDD, en el caso de pacientes crónicos, equivale al número de pacientes en tratamiento con el mismo fármaco por día. Por otro lado, el número de DDD por 1000 habitantes por día (DHD) se utiliza para comparar el consumo de medicamentos en distintos momentos, lugares y poblaciones, tales como distintos centros de salud, regiones, provincias y países [14]. En esta investigación, se adaptó la Dosis Habitante Día (DHD), considerando como denominador el número de consultas de los pacientes mayores de 15 años que habían sido atendidos en los CAPS y no el número de habitantes, para que estuviera en concordancia con el tamaño de la muestra utilizada (DDD por 1.000 consultas).

Además, se analizaron:

Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales (LME) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [15]. Se clasificaron como Incluidos o No Incluidos.

Inclusión en el Formulario Terapéutico Nacional (FTN) de la Confederación Médica de la República Argentina (COMRA) 13° Ed. (2018) [16]. Se clasificaron como Incluidos o No Incluidos.

Valor intrínseco terapéutico potencial de los medicamentos (VITP), según Laporte y Tognoni (1993) [17]. El VITP es la capacidad potencial del medicamento para modificar el curso clínico de una enfermedad o condición, de acuerdo a su eficacia y seguridad, suponiendo que se hiciera de él un uso adecuado en términos de indicación, dosis de administración y consideración de las contraindicaciones y limitaciones de uso. Se clasificaron en las siguientes categorías: medicamentos de Valor elevado, fármacos cuya eficacia ha sido demostrada en ensayos clínicos controlados y su uso está justificado en indicaciones definidas y de Valor terapéutico no elevado, dentro de los cuales se encuentran medicamentos de valor relativo, medicamentos en combinación irracional porque contienen un fármaco de valor elevado y uno o varios de valor dudoso o nulo en una misma forma farmacéutica; valor dudoso/nulo, fármacos cuya eficacia terapéutica no ha sido demostrada en ensayos clínicos controlados para las indicaciones anunciadas; valor inaceptable, medicamentos en combinación irracional que presentan una relación beneficio/riesgo claramente desfavorable. Se incluyeron dentro de este último grupo a aquellos que, si bien no son combinaciones, implican un riesgo elevado de aparición de reacciones adversas graves al medicamento (RAM).

Clasificación de los medicamentos en vitales, esenciales y no esenciales (VEN). Los medicamentos se clasificaron en vitales, esenciales y no esenciales, según la propuesta realizada por Holloway y col. (2003) [18]. Los Vitales pueden, potencialmente, salvar vidas, tienen efectos secundarios significativos graves al cesar el tratamiento y son de gran importancia para la salud pública. Los Esenciales, son medicamentos eficaces para tratar enfermedades menos graves pero importantes. Los No esenciales se utilizan para enfermedades menores o de resolución espontánea, son de eficacia cuestionable, de costo alto en relación con su ventaja terapéutica marginal y todos los medicamentos de este grupo han sido eliminados de la LME.

Grado de adecuación del tratamiento indicado a cada paciente. Los medicamentos se clasificaron según el criterio expuesto por González-Juanatey y col. [19] en las siguientes categorías: Adecuado, si al menos uno de los fármacos estaba indicado y no había ninguno contraindicado. Intermedio, si los fármacos presentaban un perfil neutro o indiferente. No adecuado, si alguno de los fármacos estaba contraindicado en el paciente en cuestión. Es probable que en esta clasificación pueda existir una sobreestimación en alguna de las categorías.

Interacciones farmacológicas. Se determinaron las potenciales interacciones farmacológicas (IF) según Stockley, 2009 y Meyler's Side Effects of Drugs, 2006 [7,20]. Las mismas se clasificaron según su gravedad en leves, moderadas y graves, considerando graves a aquellas IF que pueden poner en peligro la vida del paciente o provocar un daño permanente, moderadas cuando pueden provocar el deterioro del estado clínico del paciente, lo que puede requerir algún tratamiento, prolongar la estancia hospitalaria o producir el ingreso hospitalario, y leves cuando la IF tiene poca repercusión clínica, con efectos poco molestos o desapercibidos, y que no suelen requerir tratamiento adicional.

Resguardos éticos. En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos de los pacientes y profesionales de la salud involucrados en este estudio. Las autoridades de los dos CAPS autorizaron la obtención de los mismos.

Resultados y discusión

Distribución de acuerdo al sexo. De los 1097 pacientes estudiados con ECNT que concurrieron a la consulta médica, el 62% (678) fueron del sexo femenino y el 38% (419) del sexo masculino. Se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos (χ2: p<0,0001). Estos resultados concuerdan con otras investigaciones donde se observa una mayor demanda sanitaria de la población femenina, la que a su vez depende de factores como la edad, la localidad de procedencia y el origen de la solicitud de asistencia (Rosa-Jiménez; 2005) [21].

Distribución de acuerdo a la edad. Del total de los pacientes estudiados el grupo etario que concurrió con más frecuencia fue el comprendido entre los 50 y 64 años con el 54%. En dicho grupo, el sexo femenino representó el 65%. El rango etario que siguió fue el de 20 a 49 años con 30% del total y dentro del mismo, el sexo femenino representó el 58%. El grupo de 65 años o más representó el 15%, el sexo femenino en este grupo etario fue del 65%.

Distribución según patologías prevalentes. En el Cuadro 1 se encuentran registradas las patologías prevalentes. Dentro de ellas se pueden mencionar: HTA, ansiedad, DM, gastritis, depresión, hipotiroidismo y epilepsia.

Cuadro 1. Patologías prevalentes que se registraron en los CAPS analizados

Patologías	Prevalencia
Hipertensión Arterial	14
Ansiedad	10
Diabetes Mellitus	9
Gastritis	5
Depresión	2
Hipotiroidismo	2
Epilepsia	1

Nota: Se encontró diferencia significativa en la prevalencia de las mismas (χ^2 : p<0,05).

Se obtuvo una prevalencia para HTA de 14/1000, para ansiedad de 10/1000 y para DM de 9/1000 consultas. No se tuvieron en cuenta aquellas patologías que presentaron una prevalencia menor de 1/1000 consultas.

Además, se calculó la frecuencia por tipo de enfermedad en el número total de pacientes estudiados (1097) surgiendo que el 47% de los pacientes padecían HTA, 34% ansiedad, 31% DM, 18% gastritis, entre otras, es importante destacar que solamente el 20% de los pacientes padecía una patología y el 80% restante presentó más de una comorbilidad. En el caso de los hipertensos el 32% tenía como comorbilidad DM y el 23% ansiedad. En el caso de los pacientes con DM el 10% tenía como comorbilidad ansiedad.

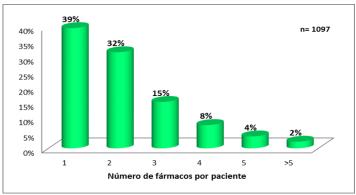


Figura 1. Número de fármacos dispensados por paciente. Número de fármacos dispensados simultáneamente en pacientes > 15 años expresado en porcentaje. Se dispensó 1 fármaco al 39% de los pacientes, 2 fármacos al 32%, 3 fármacos al 15%, y 4 o más fármacos al 14% restante. Se detectaron diferencias significativas (χ^2 : p<0,0001) cuando se compararon en forma agrupada de 1 a 3 fármacos con 4 o más fármacos.

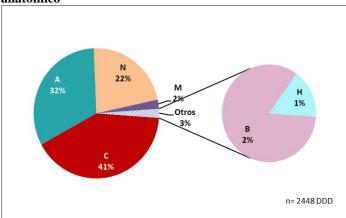
Número de fármacos dispensados por paciente. Si bien existen numerosos criterios para decidir la existencia o no de polimedicación, en este caso se distribuyeron las dispensaciones

en dos grupos: de 1 a 3 fármacos y de 4 o más fármacos, considerando que en el primer grupo no existe polimedicación, pero en el segundo sí. El número de fármacos dispensados en forma simultánea se encuentra representado en la Figura 1. La dispensación registrada indica que el 86% de los pacientes recibieron entre 1 a 3 fármacos en forma simultánea. Se puede observar que al 39% de los pacientes se le dispensó 1 fármaco y dentro de los mismos, el 58% fueron de sexo femenino. Al 47% se le dispensaron de 2 a 3 fármacos y dentro de este rango el sexo femenino representó el 65% con respecto al sexo masculino, finalmente al 14% restante se le dispensaron 4 o más fármacos, predominando el sexo femenino con el 70%.

Distribución de consumo por DDD y DHD. Se estudiaron los 45 monofármacos que fueron más frecuentemente dispensados para el tratamiento de las patologías prevalentes estudiadas.

El consumo total de los monofármacos estudiados fue de 2.448 DDD, el mismo se distribuyó por grupo anatómico de la siguiente manera: Sistema Cardiovascular (C) 41% (1.002 DDD), Aparato Digestivo y Metabolismo (A) 32% (787 DDD), Sistema Nervioso (N) 22% (546 DDD), Sistema Músculo-Esquelético (M) 2,3% (56 DDD), Sangre y Órganos Hematopoyéticos (B) 1,9% (44 DDD), Preparaciones Hormonales Sistémicas, excluidas Insulinas y Hormonas Sexuales (H) el 0,4% (13 DDD). Por lo tanto, se observa que los grupos C, A, N representaron el 95% de las DDD dispensadas (Figura 2).

Figura 2. Distribución de consumo de fármacos por grupo anatómico



C: Sistema Cardiovascular; A: Aparato Digestivo y Metabolismo; N: Sistema Nervioso; M: Sistema Músculo-Esquelético; B: Sangre y Órganos Hematopoyéticos; H: Preparaciones Hormonales Sistémicas, excluidas Insulinas y Hormonas Sexuales; R: Sistema Respiratorio. Los grupos C, A, N representaron el 41%, el 32% y el 22%, respectivamente, es decir que el 95% de las DHD dispensadas estuvieron distribuidas en estos 3 grupos.

En el Cuadro 2 se detalla el consumo de fármacos en Nº de DDD y de DHD, se encuentra en primer lugar el enalapril (453 DDD), seguido por insulina (311 DDD), metformina (273 DDD), amlodipina (216 DDD), alprazolam (174 DDD) y losartán (154 DDD). Respecto a la Dosis Habitante Día (DHD) se interpreta que a 13 de cada 1.000 pacientes que consultaron se les dispensaron 10 mg de enalapril por día. Para el caso de insulina, 9/1.000 recibieron 40 UI de insulina por día, a 7/1.000 se les dispensaron 2.000 mg de metformina por día, a 6/1.000 se les dispensaron 5 mg de amlodipina por día y 5/1.000 recibieron 1

dosis diaria de 1 mg de alprazolam, por citar algunos ejemplos.

Cuadro 2. Distribución de la dispensación de monofármacos por DDD y DHD

Monofármacos DDD DHD				
טטט	DHD			
453	12			
311	9			
273	7			
216	6			
174	5			
154	4			
106	3			
96	3			
78	2			
74	2			
62	2			
52	1			
47	1			
38	1			
37	1			
	DDD 453 311 273 216 174 154 106 96 78 74 62 52 47 38			

Se encontraron diferencias significativas en el Nº de DDD (χ^2 : p<0,0001), en cambio, en le Nº de DHD no existió diferencia significativa (χ^2 : p=n.s.). (*) Insulina se consideró en ml. No se listaron los fármacos con DHD menor a 1.

Clasificación según su Inclusión en la LME. Se puede observar que el 71% (33) de los medicamentos dispensados figuraban en la LME, mientras que el 29% (12) no se incluían en la misma, tales como glibenclamida para pacientes mayores de 60 años, atenolol, atorvastatina, alendronato, alprazolam, sertralina, paroxetina, levomepromazina, venlafaxina, diclofenac, acenocumarol y zolpidem.

Clasificación según su Inclusión en el FTN. Se observa que 40 medicamentos dispensados (89%) figuraban en el FTN, mientras que el 11% (5) restante no, dentro de estos últimos podemos mencionar: atorvastatina, alprazolam, paroxetina, venlafaxina y zolpidem.

Clasificación según Valor intrínseco terapéutico potencial de los medicamentos (VITP). Los 45 fármacos que fueron dispensados se clasificaron como de "valor elevado".

Clasificación en Vitales, Esenciales y No Esenciales (VEN). Se determinó que, de los 45 fármacos estudiados, se clasificaron como vitales el 53%, como esenciales el 40% y como no esenciales el 7%.

Clasificación según el grado de adecuación de la prescripción. El 83% de las prescripciones se clasificaron como adecuadas, el 16% como no adecuadas y el 1% indiferente.

Interacciones farmacológicas (IF). Al analizar las prescripciones realizadas a los 1.097 pacientes estudiados, se determinó que 740 (67%) de los mismos estuvieron expuestos a una posible IF, de las cuales el 55% (407) fueron del sexo femenino y el 45% (333) del sexo masculino. Existen diferencias significativas entre ambos sexos (χ^2 : p≤0.05).

De acuerdo a la importancia clínica se analizaron 60 potenciales IF y se clasificaron en: moderadas el 52% (31), graves el 36%

(22) y leves el 12% (7). Existen diferencias significativas (χ 2: p< 0.02).

En la Figura 3 se pueden observar las potenciales IF graves más frecuentes por número de pacientes, dentro de ellas se destacó: Enalapril + AINEs + diurético (35), clasificada como grave porque los AINEs antagonizan el efecto hipotensor y aumentan el riesgo de lesión renal, entre otras.

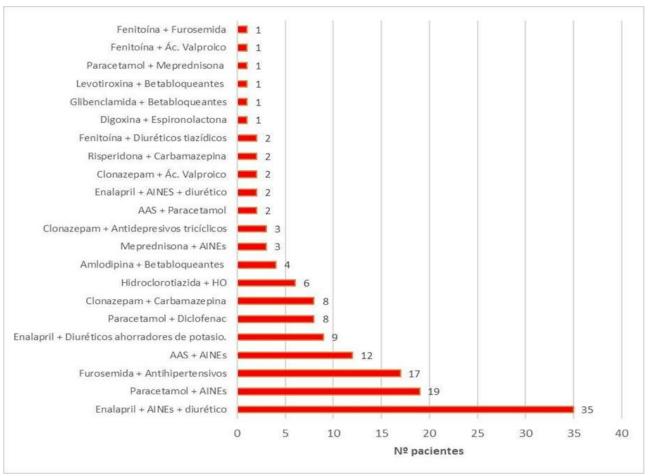


Figura 3. Frecuencia de las potenciales IF clasificadas como graves por número de paciente. De los 140 pacientes con IF potenciales, clasificadas como graves, se observa que la combinación enalapril más AINEs y diuréticos la presentaron 35 pacientes, es decir el 25% de estos pacientes. Se encontraron diferencias significativas (χ 2: p<0,05). AINES: antiinflamatorios no esteroideos; AAS: ácido acetilsalicílico; HO: hipoglucemiantes orales.

De los 740 pacientes con potenciales IF se encontraron: 140 pacientes con IF potenciales graves, de las cuales 101 (72%) fueron del sexo femenino y 39 (28%) del sexo masculino; 347 pacientes con IF potenciales moderadas, de las cuales 202 (58%) fueron del sexo femenino y 145 (42%) del sexo masculino. Las IF potenciales leves se presentaron en 253 pacientes de los cuales 115 (45%) fueron del sexo femenino y 138 (55%) del sexo masculino.

Conclusiones

- 1. Las enfermedades crónicas no transmisibles más prevalentes fueron HTA y DM.
- 2. Las mujeres fueron las que más asistieron a los CAPS y a las que se le dispensaron más fármacos en forma concomitante, sin embargo, la mayor prevalencia de ECNT, tanto para HTA como para DM, fue para el sexo masculino.

- 3. El grupo etario con ECNT que más concurrió a los CAPS fue entre los 50-64 años.
- 4. Los fármacos más utilizados correspondieron en orden decreciente, a los siguientes grupos anatómicos: Aparato Cardiovascular, Aparato Digestivo y Metabolismo, Sistema Nervioso y Sistema Músculo Esquelético.
- 5. A la mayor parte de los pacientes se les dispensaron entre 1 y 3 fármacos, mientras que en el resto de los pacientes se detectó polimedicación. Teniendo en cuenta el sexo, al femenino se le dispensaron más medicamentos.
- 6. Las benzodiacepinas alprazolam y clonazepam fueron dispensadas únicamente para el diagnóstico de ansiedad, término demasiado amplio, sin límites claros entre lo fisiológico y lo patológico, que en la mayoría de los casos refleja un trastorno y

no una patología. Este es un tema que debe analizarse en profundidad porque no son esenciales en las enfermedades crónicas y no están exentos de eventos adversos graves, sobre todo en los pacientes ancianos.

- 7. Los fármacos más utilizados se encontraban en las últimas actualizaciones de la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS y del Formulario Terapéutico Nacional de la COMRA. Los mismos son considerados como vitales y esenciales según la Clasificación VEN (OMS) y corresponden a medicamentos de valor intrínseco terapéutico potencial elevado. Estos indicadores permitieron determinar que la calidad de las prescripciones fue adecuada.
- 8. La mitad de los pacientes, aproximadamente, estuvieron expuestos a una potencial IF, prevaleciendo las IF moderadas, seguidas por las IF graves. El sexo femenino fue el más expuesto a las mismas. Es preocupante que, a pesar de que las IF son en su mayoría evitables, en muchos casos se desconocen o se minimizan sus consecuencias. El farmacéutico debe participar en forma activa en su prevención, porque es el que puede detectarlas y prevenirlas antes y durante la dispensación.
- 9. Los resultados obtenidos confirman la utilidad de los EUM para conocer las patologías que presenta una determinada población, el tipo y cantidad de medicamentos que consumen en un momento determinado y permiten detectar los problemas de salud pública que puede desencadenar el uso inapropiado de los medicamentos en grandes poblaciones.
- 10. Los EUM son útiles para la generación de conocimiento basado en evidencia científica, con la premisa de la acción y la ejecución de intervenciones que generen cambios en la calidad de vida de la población.

Limitaciones de este estudio

Es probable que exista una sobreestimación en alguna de las categorías correspondientes al grado de adecuación del tratamiento.

Es probable que el consumo de clonazepam en DDD haya sido subestimado, debido a que el consumo principal en Argentina es como ansiolítico y no como anticonvulsivante.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Proyecto de Ciencia y Tecnología PROICO 02-0420 dirigido por la Dra. Claudia Patricia Calderón de la Universidad Nacional de San Luis, Argentina.

Referencias

- Organización Mundial de la Salud (1977). Selección de Medicamentos Esenciales: Informe de un Comité de Expertos de la OMS. Serie de Informes Técnicos; Nº 615, 40 pág. Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js20185es/
- Altimiras J, Bautista J, Puigventós (1993). Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. Pág. 541-573. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap29.pdf
- 3. Ministerio de Salud de la Nación (2017). Manual para el cuidado de personas con enfermedades crónicas no transmisibles: manejo integral en el primer nivel de atención: Argentina 2016. 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Promoción de La Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles: Organización Panamericana de la Salud; Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 154 p. Disponible en:

- http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000989cnt-2017-08-16 manual-cuidado-integral-personas-adultas.pdf
- 4. Organización Mundial de la Salud (2004). Estrategias farmacéuticas de la OMS 2004 2007. Lo esencial son los países. Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5522s/s5522s.pdf
- Manual para el cuidado de personas con ECNT. Manejo integral en el primer nivel de atención. http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000989cnt-2017-08-16 manual-cuidado-integral-personas-adultas.pdf
- Organización Mundial de la Salud. Prevención de las Enfermedades Crónicas: una Inversión Vital, 2009. Disponible en: www.who.int/chp/chronic_diseases_report/en. Consulta: 1/3/21.
- Stockley Interacciones Farmacológicas (3ª Ed.) Karen Baxter, S.L. Pharma Editores, 2009. ISBN 9788495993304. 1267 págs.
- Palomo V.B. Estudios farmacoepidemiológicos en pacientes adultos con enfermedades crónicas no transmisibles prevalentes en el Área Sanitaria de Godoy Cruz (2014-2015). Análisis de consumo de medicamentos en el subsector estatal centralizado (2014-2019). Mendoza, Argentina. [Tesis doctoral en Farmacia]. Universidad Nacional de San Luis; 2020.
- Palomo V, Manucha W, Calderón C (2016). Hypertension, associated risk factors and monodrugs prescription in a center of primary care. LAJP 35(4):650-8. p-ISSN:03262383, e-ISSN: 2362-3853.
- 10. Palomo V, Manucha W, Calderón C (2020). La Farmacoepidemiología como una estrategia útil en diabetes mellitus y sus comorbilidades: experiencia en un centro sanitario de Mendoza, Argentina. Revista de la OFIL/ILAPHAR Disponible en: http://www.revistadelaofil.org/wp-content/uploads/2019/11/ORG-La-farmacoepidemiolog%C3%ADa.pdf
- Arias-Gómez Jaure, Villasís-Keever M, Miranda Novales M. (2016). Metodología de la investigación. El protocolo de investigación III: la población de estudio. Rev Alerg Méx;63(2):201-206
- Organización Mundial de la Salud (2004a). CIE-10: Clasificación International de Enfermedades y problemas relacionados con la Salud: décima revisión, 2ª ed.
- World Health Organization. ATC Classification and DDD
 Assignment Publication WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo. 2021. Disponible:
 https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- 14. World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. DDD. Definición y consideraciones generales. Oslo, Norway, 2018. Disponible en: https://www.whocc.no/ddd/definition and general considera/
- Organización Mundial de la Salud (2019b). World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/325771.
- 16. Obelar J, Buzchiazzo HO, Cañás M, Mordujovich P, Aguirre J, Meuli MA, Dos Santos Antola L, Marín G, Clara L, Calderón CP, Wohlmut S, Cecchetto E, Rocha MT, Balaban RM, López AC. Formulario Terapéutico Nacional (FTN). 13ª Edición (2018), 1392 pág. Editorial COMRA (Confederación Médica de la República Argentina), Bs. As., Argentina. ISBN: 978-987-95286-5-5. Disponible en: http://www.comra.org.ar/medicamentos/form-terapeutico-nac
- Laporte JR, Tognoni G. Principios de Epidemiología del Medicamento. Barcelona. Masson-Salvat Medicina. 1993
- 18. Holloway K, Green T, Carandang E, Hogerzeil H, Laing R, Lee D (2003). Organización Mundial de la Salud. Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica. Comités de farmacoterapia. Guía práctica. Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/8.2.html
- González-Juanatey JR, Alegría-Ezquerra E, Aznar-Costa J, Bertomeu-Martínez V, Franch-Nadal J, Palma-Gámizf JL. Conocimiento y aplicación de las guías de práctica clínica sobre riesgo cardiovascular en las consultas generales y especializadas. Rev Esp Cardiol. 2006;59:801-6.
- 20. Meyler's Side Effects of Drugs 15th (2006). Editor JK Aronson,

MA, DPhil, MBChB, FRCP, FBPharmacol S. Oxford, United Kingdom.

21. Rosa-Jiménez F, Montijano Cabrera AM, Ília Herráiz Montalvo C,

Zambrana García JL. ¿Solicitan las mujeres más consultas al área médica que los hombres? An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 515-519

Litio y suicidio. Se cuestiona el litio como tratamiento preventivo de la reincidencia de actos suicidas

Lithium treatment in the prevention of repeat suicide-related outcomes in veterans with major depression or bipolar disorder. A Randomized Clinical Trial.

Katz Ira R, Rogers MP, Lew, R, et al. JAMA Psychiatry. 2022;79(1):24-32. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.3170. https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2786428

Artículo resumido y comentado por Martinez-Granados F ¹, Marín-Pradenas S ², Pol-Yanguas E ³

1. Licenciado en Farmacia, Master en Salud Mental y drogodependencias,
Especialista en Farmacia Hospitalaria, doctorando en Salud Pública

2. Licenciada en Psicología, Master en Neuropsicología clínica, Doctora en Psicogerontología.

3. Licenciado en Farmacia, Master en Medicina Humanitaria, Especialista en Farmacia Hospitalaria,
Doctor en Medicina Experimental.

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: suicidio, antisuicidas, esketamina, clozapina, valproato, carbamacepina, litio, trastorno bipolar, depresión mayor

El suicidio es uno de los problemas más acuciantes y dolorosos de salud pública, siendo las personas aquejadas de "trastornos afectivos mayores" especialmente vulnerables. Varios tratamientos de corte psicoterapéutico se han mostrado efectivas frente a este problema. También se han recomendado diversos fármacos "antisuicidas", pero la evidencia de su utilidad no deja de ser anecdótica, débil e incluso contradictoria (caso de la clozapina, la esketamina, los antidepresivos y anticonvulsivantes como valproato y carbamazepina).

Las guías clínicas, como por ejemplo la de 2019 para manejo y prevención de suicidios de la Administración de Veteranos (VA) de EEUU, sugieren "ofrecer litio solo – a pacientes con trastorno bipolar (TB) – o en combinación con otros psicótropos – a pacientes con depresión unipolar o trastorno bipolar – para disminuir los actos suicidas entre sujetos con riesgo [1]. Esta misma guía indica que la evidencia en que se apoya esta recomendación es débil. Los estudios observacionales sugieren que litio puede prevenir la conducta suicida en personas con trastornos afectivos mayores. Cuando se realizaron estudios aleatorizados para examinar la capacidad de litio en la prevención de suicidio estuvieron afectados de falta de poder estadístico (es decir carecen de capacidad para rechazar la hipótesis nula cuando esta es falsa). Diversos metaanálisis de ensayos clínicos de litio frente a placebo o comparador activo, que incluían pacientes con TB o trastorno depresivo mayor (TDM), encontraron que el suicidio era menos común entre los sujetos que recibían litio, pero muchos de estos estudios estuvieron dirigidos a probar otras hipótesis.

La reciente investigación, lleva a cabo por Katz y cols, ha tratado de determinar la utilidad de la adición de litio a la terapia usual como prevención de recurrencias de actos suicidas (y relacionados) en sujetos con diagnóstico de trastorno afectivo mayor y antecedentes de actos previos en los últimos seis meses.

El estudio se ha realizado en 29 centros médicos de la Administración de Veteranos (VA) de los EEUU, con un diseño a doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, y de 12 meses de duración. Para poder ser incluidos en el estudio los sujetos debían cumplir los criterios del DSM-IV-TR para

trastorno depresivo mayor (TDM) o para trastorno bipolar I o II (TB), dar su consentimiento informado, proveer un contacto de emergencia, estar cognitivamente intacto y ser capaces de apreciar beneficios y riesgos de participar en el estudio; adicionalmente el clínico tratante debe estar conforme. Se excluyeron a sujetos con historia de 6 o más intentos de suicidio, con antecedentes de intolerancia a litio, uso concurrente de clozapina haloperidol o diuréticos o uso de litio en los 6 meses previos, tener diagnóstico de abuso de sustancias u otra condición médica no estabilizados, diagnóstico de esquizofrenia, ser mujer lactante o embarazada o sin uso de método de control de natalidad. La capacidad cognitiva y para comprender el balance beneficio-riesgo, así como los síntomas de salud mental, se midieron con instrumentos adecuados.

Los pacientes seleccionados sufrieron una aleatorización por bloques estratificados según lugar y tipo de diagnóstico afectivo mayor, para recibir litio o placebo (añadido al tratamiento prescrito por su médico). La dosis inicial de litio fue de 300-600mg/día, que se aumentaron para alcanzar niveles diana de 0,6-0,8mEq/l o la máxima dosis tolerada si estos niveles no se pudieran alcanzar, con un mínimo de 300mg/día. En un laboratorio centralizado se midieron las litemias tras cada modificación de dosis hasta alcanzar el estado estacionario, posteriormente cada mes los primeros 6 meses y luego trimestralmente, el grupo placebo recibió litemias simuladas.

La variable resultado principal fue el "tiempo hasta el primer episodio" de uno de un conjunto de eventos relacionados con el suicidio: intento de suicidio no fatal, intento de suicidio interrumpido, muerte por suicidio y hospitalización para prevención del suicidio. Se entendió por intento de suicidio no fatal la "violencia autodirigida con evidencia de intención suicida o con evidencia indeterminada -sin clara evidencia de la intención suicida-, con resultado no fatal"; e intento de suicidio interrumpido a "violencia autodirigida con clara intención suicida o con evidencia indeterminada interrumpida por el propio sujeto o por otra persona". La clasificación de los eventos fue realizada independientemente por 2 miembros de un "comité de punto final" cegado al tratamiento, pero con acceso a los informes del centro de investigación y a documentos de la VA y de otras fuentes.

El análisis estadístico de los datos se hizo por "intención de tratar" (sujetos que al menos hubieran recibido una dosis del tratamiento asignado) y un análisis "por protocolo" (participantes que hubieran tomado al menos un 80% del tratamiento asignado en el momento del 1º episodio suicida del sujeto o al finalizar el estudio, determinado por el contaje de comprimidos). El protocolo incluía un análisis intermedio de los datos cuando se hubieran reclutado la mitad de los sujetos. Los datos fueron recopilados por los investigadores de cada centro y analizados en un centro coordinador. El análisis intermedio lo realizaría un estadístico no directamente implicado en el estudio.

El tamaño de muestra se calculó para probar una reducción de la tasa de eventos desde el 15% en sujetos tomando placebo al 9,45% en sujetos tomado litio, en un análisis de supervivencia a dos colas (α =0,05; 1- β =80%), asumiendo pérdidas del 20%, lo que exigió una muestra final evaluable de 1490 sujetos. Se consideró significativa p<0,05 a dos colas.

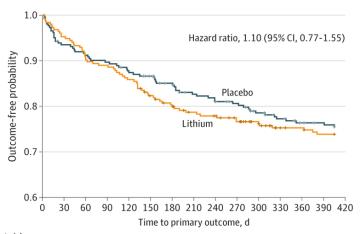
Se consideró que hubo seguimiento activo mientras los participantes permanecieran en el estudio (hasta 12 meses). Se consideró seguimiento pasivo cuando los pacientes ya habían discontinuado su participación en el estudio, pero los eventos podían ser conocidos mediante vigilancia de los registros médicos electrónicos de la VA, hasta el mes 13.

El estudio fue patrocinado por la VA y aprobado por un comité centralizado y por los comités locales de ética de investigación clínica.

De 21.887 sujetos con conducta suicida identificados, 799 fueron inicialmente elegibles para el estudio y de ellos 519 fueron finalmente aleatorizados y tomaron al menos 1 dosis del tratamiento asignado, tras lo cual se paró el estudio por futilidad. La media y desviación típica (ds) de edad de los participantes fue 42,8 (12,4) años, siendo varones 437 (84,2%).

El 84,6% de los sujetos aleatorizados padecían TDM y 15,4% TB. Se asignaron 264 a placebo (completaron el año de seguimiento 125) y 255 a litio (completaron el año de seguimiento 144 sujetos). Los dos diagnósticos estuvieron balanceados en ambos grupos aleatorios. La media (ds) de exposición al tratamiento de los sujetos con TDM fue de 6,7 (4,5) meses y de 5,4 (4,6) meses para los diagnosticados de TB. La litemia media (ds) del conjunto de sujetos, incluyendo el periodo de titulación, fue 4,2 (0,29) mEq/l, y a los 3 meses fue, para los sujetos con TB de 0,54 (0,25) mEq/l y para los diagnosticados de TDM fue 0,46 (0,30) mEq/l, diferencia no significativa (p=0,11). De 2154 litemias realizadas, 1074 (49,9%) tuvieron valores \geq 0,5mEq/l.

No se detectaron diferencias entre los grupos de aleatorización en las variables demográficas (edad, sexo, raza, etnia, estado marital, grado de escolarización, resultados del examen físico, ni en la historia y examen de salud mental, ni en el número de intentos de suicidios previos. El tiempo de seguimiento total y activo medio (ds) fueron de 313 (134) días y 272 (150) días respectivamente para el grupo con litio y de 320 (133) días y 266 (152) días para el grupo placebo.



No. at risk
Placebo 264 245 239 235 229 223 214 204 200 195 186 179 171 169 0
Lithium 255 243 232 227 219 207 200 192 189 181 173 163 160 156 0

Table 2. Patient Outcomes by Treatment and Psychiatric Diagnosis: 127 Primary Outcomes and 70 Subsequent Events Among the Same Participants

		No. (%)	
Characteristic	Total No.	Lithium (n = 255)	Placebo (n = 264)
Primary outcomes: first and subsequent events	197	96 (48.7)	101 (51.3)
Bipolar disorder	30	10	20
Major depressive disorder	167	86	81
Primary outcomes	127	65 (25.5)	62 (23.5)
Bipolar disorder	16	7	9
Major depressive disorder	111	53	58
Classes of suicidal behavior outcome events			
Suicidal self-directed violence	21	11 (4.3)	10 (3.8)
Bipolar disorder	2	1	1
Major depressive disorder	19	10	9
Interrupted suicidal self-directed violence	28	17 (6.7)	11 (4.2)
Bipolar disorder	4	2	2
Major depressive disorder	24	15	9
Hospitalization to prevent suicide	73	34 (13.3)	39 (14.8)
Bipolar disorder	10	4	6
Major depressive disorder	63	30	33
Death from suicide ^a	1	1 (0.4)	0
Bipolar disorder	0	0	0
Major depressive disorder	1	1	0
Other ^b	4	2 (0.8)	2 (0.8)
Bipolar disorder	0	0	0
Major depressive disorder	4	2	2

Obsérvese que los datos sobre resultado primario en el trastorno depresivo mayor están invertidos, correspondiendo 58 al grupo litio (no 53, 58+7=65) y 53 al grupo placebo (no 68, 53+9=62).

- a. Esta tabla excluye 2 muertes por suicidio en el grupo placebo que se discuten en el texto. Un participante había experimentado previamente al suicidio un "evento relacionado con el suicidio". La otra fue identificada través de una búsqueda de datos proporcionados por el Índice Nacional de Muertes después de cerrar el estudio.
- b. Hubo consenso en el "comité de punto final" de que los 4 casos indicados deben ser considerados "eventos relacionados con el suicidio", pero hubo dificultades en su clasificación. En 3 la evidencia sobre la intención de muerte fue juzgada ambigua, y en el restante la evidencia no permití distinguir entre suicidio interrumpido o intento de suicidio.

Table 3. Hazard Ratios for Tests Comparing Treatment (Lithium to Placebo) and Other Covariates

	Outcome events	within covariate by	/ treatment				
	Lithium	within covariate by	Placebo				
Outcome	No./total No.	Event rate, %	No./total No.	Event rate, %	- Covariates	Hazard ratio (95% CI)	P value
Model 1: treatment only: unadj	usted for other cov	ariates					
Primary outcome	65/255	25	62/264	23	Treatment	1.10 (0.77-1.55)	.61
Model 2: treatment only: unadj	usted with site as a	random effect					
Primary outcome	65/255	25	62/264	23	Treatment	1.08 (0.76-1.53)	.67
Model 3: treatment and adjustr	nent for stopping u	se of study medica	tion while in the st	udy ^a			
Primary outcome							
Stop	59	31	40	35	Stop	2.86 (1.48-5.53)	.007
No stop	196	24	224	21	Treatment	1.11 (0.78-1.57)	.55
Model 4: treatment and adjustr	nent for stopping u	se of study medica	tion while in the st	udy ^a			
Ceased attending study visits (dropout)							
Stop	59	21	40	27	Stop	1.62 (0.94-2.79)	.09
No stop	196	22	224	20	Treatment	1.24 (0.87-1.77)	.24
Models 5 to 8: unadjusted, clas	ses of the primary (outcomes					
Self-directed violence	11/255	4	10/264	4	Treatment	1.14 (0.48-2.69)	.77
Interrupted self-directed violence	17/255	7	11/264	4	Treatment	1.61 (0.75-3.43)	.22
Hospitalization to prevent suicide	34/255	13	39/264	15	Treatment	0.92 (0.58-1.45)	.71
Death from suicide	Too few deaths						
Model 9: subgroup with ≥80% adherence							
Primary outcome	12/46	26	8/42	19	Treatment	1.49 (0.61-3.64)	.38

^a Models 3 and 4 have 2 covariates: treatment and medication use stop. The separate columns for lithium and placebo display the outcome event rates broken down by the categories stop and no stop.

Los modelos 3 y 4 tienen 2 covariantes, tratamiento y abandono de la medicación. Las columnas separadas para litio y placebo muestran los resultados desglosados para las categorías abandono y no-abandono de la medicación del estudio.

El "comité de punto final" analizó 429 eventos candidatos y consideró resultados del estudio (eventos suicidas o relacionados) a 197, realizados por 127 sujetos, el primero de los cuales se clasificaron como "resultado primario": 1 muerte por suicidio, 21 casos de violencia suicida autodirigida no interrumpida, 28 casos de intentos de suicidio interrumpido, 73 casos de hospitalizaciones para prevenir suicidios, y 4 casos considerados con evidencia ambigua o con desacuerdo para su clasificación. En el grupo aleatorizado a litio se dieron 65 casos (25,5%), y en grupo placebo 62 (23,5%), el análisis de supervivencia no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (prueba log-rank, p=0,61) – ver figura y cuadro abajo.

Ambos grupos tampoco mostraron diferencias a lo largo del tiempo en los resultados de la escala para puntuación de gravedad de suicidio de Columbia, el cuestionario de salud del paciente de 9 preguntas, ni en la subescala de activación de la escala del estado interno.

Los sujetos que pararon la medicación durante el estudio tuvieron una tasa aumentada de eventos de interés (p=0,007), sin diferencia entre ambos grupos aleatorizados (p=0,55).

Los participantes de ambos grupos realizaron una media (ds) de 1,15 (0,23) visitas mensuales a servicios de salud mental.

Solo 88 sujetos de los participantes tomaron el 80% de la medicación asignada, 46 en el grupo litio y 42 en el grupo

placebo. Entre ellos 20 tuvieron el resultado primario, 12 en el grupo litio y 8 en el placebo, sin diferencia significativa entre ambos. Hubo una mayor tendencia entre los sujetos de estudio y los clínicos tratantes a estar dispuesto a adivinar el tratamiento asignado y a hacerlo correctamente.

El análisis intermedio previsto en el protocolo del estudio se adelantó debido a la preocupación del "comité de monitorización del ensayo" sobre la tasa de enrolamiento. Después de 43 meses se habían producido 79 eventos resultado primario. El análisis demostró que, si la tasa de enrolamiento en el estudio continuase asumiéndose igual a la actual durante 2 años más, bajo las condiciones esperadas (37% menos de sucesos primarios entre los sujetos asignados a litio que en los asignados a placebo) la probabilidad de rechazar la hipótesis nula (que no había diferencia entre ambos tratamientos respecto a la prevención de suicidios) podría ser menor del 10%. Con este resultado el "comité de monitorización" recomendó parar el ensayo por su futilidad (incapacidad de lograr sus objetivos).

La incidencia de sucesos adversos graves se distribuyó igual entre ambos grupos, siendo el suceso adverso grave más frecuente la "hospitalización preventiva de suicidio". Un sujeto desarrolló toxicidad al litio, pero no se produjeron arritmias cardiacas graves, ni alteraciones irreversibles renales o tiroideas.

Durante el estudio ocurrieron 4 muertes, tres de ellas en el primer mes de participación. Una muerte ocurrió en el grupo con litio, por un disparo de pistola autoinfringido. En el grupo placebo se produjeron las otras 3 muertes. Una de ellas, también por disparo autoinfringido, se produjo después de que el sujeto hubiera experimentado previamente un evento relacionado con el suicidio (por tanto, no puede considerarse "evento resultado primario principal"). Otra fue una sobredosis por opiáceos (al

parecer, no considerada suicida por el "comité de punto final"). La tercera ocurrió durante el mes decimotercero (después de cerrar el seguimiento activo) y la causa no pudo determinarse hasta el mes 17, después de que la recogida de datos se hubiese cerrado, cuando se determinó que se había producido por ahorcamiento o estrangulamiento.

Cuadro de efectos adversos (a)	Litio	Placebo
	N=255	N=264
sujetos con eventos adversos graves (EAG)	99 (38,8%)	90 (34,1%)
sujetos con eventos adversos no graves (EANG)	193 (75,7%)	166 (62,9%)
EAG que resultan en secuelas	7 (2,7%)	11 (4,2%)
EANG que resultan en secuelas	36 (14,1%)	26 (9,8%)
EAG no resueltos o resultado desconocido	5 (2%)	6 (2,3%)
EANG no resueltos o resultado desconocido	32 (12,5%)	15 (6,8%)
EAG definitiva o posiblemente relacionados	20 (7,9%)	6 (2,3%)
EANG definitiva o posiblemente relacionados	211 (82,7%)	177 (67,0%)
Categorías de EAG		
Muertes (b)	1 (0,4%)	3 (1,1%)
Anomalías congénitas / defectos en el nacimiento	0 (0%)	1 (0,4%)
Discapacidad o incapacidad persistente o significativa	4 (1,6%)	2 (0,8%)
Experiencias vitales amenazantes	33 (12,9%)	30 (11,4%)
Nueva hospitalización o prolongación de la existente	84 (33,0%)	86 (32,6%)
Sucesos que ponen en peligro al paciente o que requiere intervención para prevenir la muerte, hospitalización o experiencias vitales amenazantes	55 (21,6%)	62 (23,5%)

a) Elaborada por los comentaristas a partir de los datos proporcionados por los autores del estudio en el suplemento 2 de informe original. b) Un de los comentaristas (Pol E) ha calculado la significación de la diferencia entre tratamiento respecto al número de muertes considerando, desde la perspectiva más contraria a placebo, que las 4 muertes notificadas fueran suicidios, en este caso, aplicando la prueba exacta de Fisher, se obtiene un valor p=0,26, no estadísticamente significativo.

Los autores del estudio señalan que este es el mayor ensayo clínico aleatorizado de litio que examina como resultado principal los "eventos suicidas y relacionados". No pudiendo encontrar beneficio del litio sobre placebo al respecto, cuando simplemente se añade al tratamiento usual. Señalan la importancia de los elementos inespecíficos del estudio (comunes a los grupos litio y placebo) que pudieran haber afectado a los resultados del estudio, como parece sugerir que el evento más frecuente hubiera sido la "hospitalización preventiva de suicidio", lo que es compatible con un incremento de la vigilancia. Esto también parece verse apoyado por el hecho de que la interrupción del tratamiento se asoció al resultado independientemente del tratamiento asignado.

Consideran que los resultados pudieran haber sido sensibles a la composición diagnostica de la muestra, especialmente a la proporción de sujetos con TB o TDM. Aunque ambos estuvieron igualmente repartidos en los grupos de asignación, el estudio carece de capacidad para evaluar si los resultados difieren entre ambos diagnósticos. Por otra parte, la presencia de comorbilidades pudiera ser una fortaleza, ya que refleja el mundo real.

Identifican como limitación importante que el estudio no alcanzó el objetivo de reclutamiento, lo que se debió, a juicio de los autores, a la percepción de muchos clínicos de que la efectividad de litio ya estaba probada (cosa que dista de ser cierta, como indica la clasificación de débil del nivel de evidencia que soporta

la recomendación de la guía de la VA para tratamiento del suicidio). Así como la alta tasa de desgaste (perdidas de sujetos durante el estudio), la baja tasa de adherencia sustancial al tratamiento asignado (>80%) y que menos de la mitad (48,1%) de las litemias medidas durante el ensayo fueron >0,5mEq/l (límite inferior del rango de concentraciones plasmáticas terapéuticas recomendadas para el uso litio). Por otra parte, los resultados del estudio podrían no ser aplicables a poblaciones de pacientes con diferente proporción de trastornos afectivos mayores y comorbilidades. También reconocen la ausencia de información sobre el "tratamiento usual" recibido por los sujetos, durante el estudio y previamente.

La conclusión a la que llegan los autores es que la simple adición de litio al tratamiento usual de sujetos con trastorno afectivo mayor que participaron en el estudio, parece improbable que sea efectiva para prevenir el resultado de suicidio o eventos relacionados. No obstante, señalan que litio continuará teniendo un papel importante en el manejo de los trastornos del humor, especialmente en el TB.

Algunos han criticado el estudio de Katz y cols. Tuck [2] considera que un único estudio aleatorizado cuyos resultados están en oposición a numerosos metaanálisis, no debiera alterar la práctica actual. Cita como ejemplo los resultados del meta-análisis de Cipriani et al [3]. Esta crítica no tiene en cuenta que el metaanálisis citado se basa en estudios que comparan litio con placebo u otras alternativas activas para responder a preguntas

diferentes a la capacidad de prevención del suicidio, y que en estos ensayos normalmente se suelen excluir justamente a los sujetos con elevado riesgo suicida. Además, tampoco considera que la finalidad de un metaanálisis es suplir la existencia de un ensayo clínico de adecuado poder estadístico, un megaensayo, y esto es lo que pretende ser el estudio de Katz y cols. y que este es suspendido por futilidad, al ser poco probable que sea capaz de encontrar una diferencia entre litio y placebo como la hipotetizada, diferencia que procede precisamente de estudios aleatorizados, aunque con insuficiente poder estadístico, para mostrar capacidad de litio para prevenir el suicidio.

Souza [4] señala que no es justo concluir que litio es ineficaz para la prevención de suicidios cuando se ha empleado por debajo del rango terapéutico. Se basas en su crítica en el metaanálisis de Tondo y Baldessarini [5] en el que se encontró que cuando las litemias se mantienen ≥0,7mEq/L se observa una reducción de suicidios de 1,98% con placebo a 0,3% con litio. Paradójicamente también argumenta que incluso aunque el litio se empleara con litemias muy por debajo del rango terapéutico también salvaría más vidas que placebo. Comenta que la actividad antisuicida del litio está relacionada con su capacidad de reducir la impulsividad de los sujetos, pero si esto hubiera sido así debería haber reducido también la conducta violenta autodirigida, lo que no ocurrió en el estudio de Katz. No considera que, de las 2154 litemias realizadas en el estudio de Katz, 2 de ellas por cada uno de los 255 sujetos asignados a litio corresponde al periodo de titulación de dosis, entonces, el 65,3% de las 1644 restantes estaría en niveles ≥0,5mEq/l. Además, se añadiría lo indicado respecto a la crítica de Tuck.

Por su parte, Baldessarini y Tondo [6] después de reconocer que el estudio de Katz está bien diseñado y ejecutado y es riguroso, objeta entre sus limitaciones, las bajas concentraciones de litio, la baja adherencia al tratamiento, el elevado porcentaje de sujetos asignados aleatoriamente a litio que averiguaron correctamente el tratamiento recibido, la escasa retención de los participantes durante el año del estudio, el predominio de sujetos con TDM y escasa participación de sujetos con TB, y la elevada presencia de comorbilidades asociadas a un elevado riesgo de suicidio, añade la ausencia de información sobre "el tratamiento usual" y los tratamientos previos, al menos del tratamiento basal, a excepción de no haber utilizado litio recientemente. Varias de estas objeciones han sido comentadas anteriormente, comentamos el resto.

La adherencia en los ensayos clínicos cabe esperar que sea superior a la adherencia en la práctica cotidiana, dada que implican una supervisión más estrecha de los sujetos, lo que es compatible con la elevada proporción de estos que requieren hospitalización preventiva. En una población con desesperanza y deseo de morir, es esperable una muy baja retención en los programas que intentan impedir el desenlace fatal -cuyo objetivo es justo lo contrario de lo que desean.

El estudio no puede discriminar la potencial utilidad de litio en los diferentes diagnósticos TDM o TB. Pero el estudio de Tondo señalado anteriormente, una de las conclusiones a las que llega es que el efecto antisuicida del litio no se ve afectado por el diagnóstico, manifestándose tanto en TB y TDM. La desproporción entre sujetos con TDM y TB, aunque no se cita en el estudio, probablemente se deba a varias causas. El TDM es

mucho más frecuente que el TB. El papel del litio está más afianzado en el tratamiento del TB, por tanto, es más probable que los sujetos con este diagnóstico ya estuvieran tomando litio en el momento del cribado inicial de casos y también es más probable que los clínicos declinaron participar en ensayo cuya hipótesis consideraban ya probada. La composición de la muestra en el estudio de Katz es un problema, son muchas variables a controlar, las comorbilidades que padecían los sujetos, hace que la muestra sea muy heterogénea esto impide quizás resultados más contundentes. Por eso que en ensayos clínicos se tiende aplicar criterios restrictivos de inclusión para tratar de que la muestra sea lo más homogénea posible, pero entonces se produce un problema en la generalización de los resultados. Los TDM y TB están inmersos en un mundo de comorbilidades que son difíciles de controlar, ya que estos trastornos llevan aparejados frecuentemente otros trastornos relacionados que han ido tomando forma en la infancia o adolescencia y que toman plena forma en la edad adulta causados por una serie de factores de origen genético y ambiental agravando el estado clínico del sujeto. En este sentido, los pacientes con comorbilidad psiquiátricos, un episodio depresivo tiene mayor repercusión en el funcionamiento social y con mayor ideación suicida [7].

Así mismo, en las comorbilidades, el riesgo suicida aumenta. En este sentido en un estudio [8] se compararon una muestra de 20 pacientes divididos en dos grupos con comorbilidad de TB II + Trastorno de la personalidad límite y TB II, encontrando mayor cantidad de pacientes con intento de suicidio (45%, p=0,003) o ideación suicida (74%, p=0,003) en los que tenían comorbilidad. El consumo de alcohol y de cigarrillos, la infelicidad y los problemas sociolaborales también parece ser un factor de riesgo de conductas suicidas en la de depresión [9]. También se ha observado en diversos estudios que existe una alta tasa de suicidio en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria [10]. Aunque se controlen los síntomas de depresión mayor o TB puede igualmente producirse el suicidio debido a varios factores como por ejemplo al abuso de sustancias, comportamientos o rasgos impulsivos, trastornos de la personalidad, trastornos de pánico o trastornos de estrés postraumático, por tanto, la comorbilidad debería considerarse como un riesgo clínico a padecer trastornos del estado del ánimo y a su vez mayor predisposición a consumar la conducta suicida. La asociación entre la ideación suicida, planificación del acto suicida y el intento suicida en la depresión es compleja, ya que no solo pueden formar parte del trastorno depresivo, ambos pueden variar independientemente. De hecho, a pesar del sustancial aumento de los casos en tratamiento, no se ha podido observar un descenso significativo ni en las ideas, planes, gestos ni intentos suicidas en EEUU entre los años 1990-1992 y 2000-2003 [11].

Baldessarini finaliza su editorial señalando que la evidencia que soporta el efecto antisuicida procede de estudios observacionales y también de ensayos clínicos donde los suicidios (y sucesos relacionados) fueron considerados eventos adversos y no resultado explícito, ambos tipos de evidencias deben ser consideradas de peor calidad que la procedente de un ensayo clínico específicamente destinado a detectar diferencias en la incidencia de este tipo de sucesos, diseñado adecuadamente y con suficiente poder estadístico. El tercer tipo de evidencia que señala se refiere al "incremento temporal de conducta suicida después de discontinuar tratamiento con litio", pero este incremento bien podría atribuirse a un efecto de deprivación.

En contra del resultado principal asignado por el "comité de punto final": 1 suicidio en el grupo litio y 0 muertes en el grupo placebo, podría considerarse que las 4 muertes identificadas en el estudio fueran suicidios, 1 en el grupo litio y 3 en el grupo placebo (en contra de lo que el comité de punto final, en este caso, la diferencia entre grupos tampoco alcanzaría una adecuada significación estadística.

A juicio de los comentaristas merece mención especial la baja tasa de reclutamiento, que parece ser el motivo que da lugar al adelantamiento del análisis intermedio de futilidad y finalmente la interrupción del estudio. Katz y coautores atribuyen este problema a la creencia de los clínicos de la VA de que el beneficio antisuicida de litio ya había sido suficientemente demostrado. Pero conviene recordar que la propia recomendación de su empleo antisuicida indica que se basa en evidencia débil. La realidad es que este supuesto importante beneficio de litio está, aún, por demostrar claramente, en especial después del estudio de Katz y cols. En este, el tamaño de muestra se ha calculado adecuadamente en previsión de un tamaño del efecto, una capacidad de reclutamiento y una tasa de abandonos, basada en los datos procedentes de ensayos clínicos previos que estudiaban el efecto sobre antisuicida del litio, y que se citan en la bibliografía del estudio de Katz".

Las enseñanzas generales del trabajo de Katz podrían ser que, la difusión de prácticas clínicas insuficientemente contrastadas, sin que haga hincapié en esta en ello, dificulta el cuestionamiento y la comprobación posterior de las mismas. El estudio de Katz no ha podido rechazar la hipótesis nula de que no hay diferencia entre litio y placebo. Además, pone de manifiesto que los efectos inespecíficos de los tratamientos son poderosos y, sin ensayos comparativos controlados y con poder adecuado, pueden ser atribuidos a intervenciones que realmente tiene menos utilidad de la que se les atribuye.

Conclusiones

El problema de si el litio protege contra suicidios sigue sin estar claramente establecido, y dado el importantísimo problema que trata, merece la pena ser examinado adecuadamente. A esto se suma la creciente proposición de medicamentos "antisuicidas" con evidencia anecdótica de eficacia y evidentes riesgos (por ejemplo: esketamina). Mientras esto siga así, consideramos que la evidencia actual es suficiente como para seguir recomendando ensayar el litio añadido a la terapia "usual" en los sujetos con trastorno mayor afectivo y riesgo suicida. Pero, también recalcamos la necesidad de plantear un nuevo estudio adecuadamente diseñado teniendo en cuenta los resultados del

estudio de Katzy cols 2021, especialmente para mejorar el enrolamiento y la retención de los sujetos.

Referencias

- US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense. VA/DOD Clinical practice guideline for the assessment and management of patients at risk for suicide, pg 27, acceso 15 de enero del 2022).
- 2. Tuck A. Query. 30 November 2021 Comentario en línea sobre Katz y cols, accesible en <u>Lithium Treatment in the Prevention of Repeat Suicide-Related Outcomes in Veterans With Major Depression or Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial | Bipolar and Related Disorders | JAMA Psychiatry | JAMA Network |, access 4 de enero 2022).</u>
- 3. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;346:f3646. doi:10.1136/bmj.f3646. https://www.bmj.com/content/bmj/346/bmj.f3646.full.pdf)
- 4. Souz AS. Is it fair to conclude that lithium is not efficacious for suicide prevention when it is used bellow the therapeutic level?. 9 December 2021. Comentario en línea sobre Katz y cols, accesible en Lithium Treatment in the Prevention of Repeat Suicide-Related Outcomes in Veterans With Major Depression or Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial | Bipolar and Related Disorders | JAMA Psychiatry | JAMA Network | access 4 de enero 2022).
- Tondo L, Baldessarini RJ. Antisuicidal effects in mood disorders: Are they unique to lithium? Pharmacopsychiatry. 2018;51(5):177-188). https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0596-7853.pdf)
- Baldesarsini RJ, Tondo L. Testing for antisuicidal effects of lithium treatment. JAMA Psychiatry. 2022;79(1):9-10. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2992. https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2786430)
- Rush AJ. Zimmerman M, Wisniewskic SR, Fava M, Hollon SD, Warden D, et al. Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: Demographic and clinical features. J Affect Dis, 2005 87 (1):43-55. http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2005.03.005
- 8. Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Reinares M, Gastó C. Bipolar II disorder and comorbidity. Compr Psychiatry. 2000;41(5):339-43. DOI:10.1053/comp.2000.9011.
- 9. Sokero TP, Melartin TK, Rytsälä HJ, Leskelä US, Lestelä-Mielonen PS, Isometsä ET. Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2003, 64(9):1094-100. doi: 10.4088/jcp.v64n0916.
- Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. Curr Psychiatry Rep. 2012; 14(4):406-14. Doi: <u>10.1007/s11920-012-0282-y</u>
- 11. Kessler RC, Berglund P, Borges G, Nock M, Wang PS. Trends in suicide ideation, plans, gestures, and attempts in the United States, 1990-1992 to 2001-2003. JAMA. 2005;293:2487–95 DOI: 10.1001/jama.293.20.2487

Para proveer mejor atención evite prescribir estos medicamentos

(Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2022) Rev Prescrire 2021; 41 (458): 935-947.

https://www.prescrire.org/Fr/202/1834/55640/0/PositionDetails.aspx

Traducido y resumido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)

Tags: fenfluramina, gliflozina, canagliflozina, Invokana, Vokanamet, dapagliflozina, Forxiga. Xigduo, saxagliptina, Qtern, empagliflozina, Jardiance, Synjardy, linagliptina, Glyxambi, ertugliflozina, Steglatro, Segluromet, sitagliptina, Steglujan, cimetidina

Resumen

• Para ayudar a proveer servicios de calidad y evitar perjudicar desproporcionadamente a los pacientes, hemos actualizado la lista de medicamentos que Prescrire considera que para proveer mejor atención se deben evitar.

- La evaluación que hace Prescrire del balance beneficio-riesgo de un fármaco en una situación determinada sigue un proceso riguroso: una revisión metódica y reproducible de la literatura, utilización de criterios de eficacia importantes para los pacientes, jerarquización de la información según la calidad de la evidencia, comparación con el tratamiento de referencia (cuando existe), teniendo en cuenta los efectos indeseables, incluyendo los aspectos desconocidos y las incertidumbres.
- Este informe cubre todos los medicamentos analizados por Prescrire entre 2010 y 2021 que cuentan con un permiso de comercialización en Francia o en la Unión Europea. Se identificaron 105 medicamentos con un balance beneficio-riesgo desfavorable en todas las situaciones clínicas en las que están autorizados (salvo en las raras ocasiones que especificamos (89 están comercializados).
- En la mayoría de los casos que se ha incluido un medicamento en esta lista que parece deseable se debe a que hay otras opciones de tratamiento con mejor balance riesgo -beneficio.
- Cuando el paciente se encuentra en situaciones límite, porque no hay alternativas terapéuticas y tiene un problema grave de salud, no se debe exponer al paciente a riesgos importantes cuando no se ha demostrado la eficacia clínica. El uso de estos medicamentos en la investigación clínica podría ser aceptable, siempre que se informe adecuadamente al paciente, con un lenguaje adaptado a su nivel de comprensión, sobre los objetivos del estudio y la falta de información sobre el balance riesgobeneficio del tratamiento. En el resto de los casos, es preferible ofrecer un acompañamiento apropiado y tratamiento sintomático para ayudar al paciente a afrontar la ausencia de un tratamiento que pueda cambiar su pronóstico o mejorar su calidad de vida.

Este resumen, que Prescrire presenta anualmente, incluye todos los medicamentos que Prescrire ha ido revisando detalladamente desde 2010. La lista se va actualizando cada año, se agregan o eliminan productos o presentaciones de productos en base a la información que va surgiendo de los programas farmacovigilancia, del análisis de los resultados de los ensayos clínicos o de los estudios observacionales, o por la comercialización de otros medicamentos con mejor perfil de seguridad y eficacia. El documento original de Prescrire, que se puede acceder en el enlace que aparece en el encabezado (en francés) incluye las referencias a las publicaciones originales de Prescrire sobre cada uno de los productos.

Metodología fiable, rigurosa e independiente

La información que se incluye en esta lista parte de los informes detallados que Prescrire ha ido publicando durante los últimos 12 años sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos nuevos, las nuevas indicaciones, y las reevaluaciones de los datos disponibles sobre cada producto.

Prescrire está financiado íntegramente por sus suscriptores. Las empresas, entidades públicas, empresas de seguros de salud u organizaciones responsables de la organización de los sistemas de salud no tienen ningún tipo de influencia sobre el contenido de sus publicaciones.

Prescrire no tiene conflictos de interés de tipo comercial o corporativos, y realiza trabajo en equipo (que es

multidisciplinario e incluye a metodólogos, farmacólogos clínicos, médicos, editores médicos etc.). Una parte importante de su trabajo consiste en:

- Hacer una revisión metódica y reproducible de la información existente siguiendo los siguientes pasos:
- Jerarquización de la información de eficacia, dando prioridad a los datos que se consideran más confiables (mayor calidad de evidencia): los ensayos clínicos aleatorizados y de doble ciego
- Comparación con el tratamiento de referencia (si existe) o tras establecer cual seria el mejor tratamiento con el que se puede comparar
- Análisis de los resultados, dando prioridad a los resultados clínicos que son más importantes para los pacientes, y evitando la utilización de medidas indirectas de impacto.
- Un análisis detallado de los efectos indeseables. Esta parte es más complicada porque suele haber menos datos de seguridad que de eficacia. El análisis de Prescrire se basa en todo lo aprendido en la investigación preclínica, en los ensayos en animales, en los ensayos clínicos y en los datos de farmacovigilancia y estudios especiales. La información de seguridad surge a medida que los productos van siendo utilizados por un mayor número de gente. A veces tienen que transcurrir años para conocer el patrón de seguridad de un producto.
- Ser cauteloso con la información empírica, experiencia personal: evaluación con sesgos. La evaluación riesgobeneficio basada en la experiencia personal es importante para identificar hipótesis a estudiar, pero puede estar muy sesgada, por lo que se considera de poco valor. A veces la evolución del paciente no se debe al tratamiento sino a otros factores externos que se desconocen, incluyendo el efecto placebo, la evolución natural de la enfermedad, cambios en el estilo de vida, el uso de otros tratamientos. Los ensayos clínicos son los que nos permiten evitar esos sesgos.

Prescrire insiste en que cuando los pacientes se enfrentan a una enfermedad grave para la que no hay tratamiento no hay que tratarlos como conejillos de indias. Los "ensayos" con medicamentos pertenecen a la esfera de la investigación clínica formal y no a la atención sanitaria. Puede ser útil inscribir a pacientes en ensayos clínicos, siempre que estén bien informados de los riesgos, de la naturaleza incierta de los posibles beneficios, y de que los resultados del ensayo aportarán al conocimiento médico.

Sin embargo, los pacientes siempre deben ser conscientes de que tienen la opción de negarse a participar en ensayos clínicos o a recibir tratamientos de "uso compasivo" con un balance riesgobeneficio incierto. También se les debe asegurar que, si se niegan seguirán recibiendo la mejor atención posible. Los tratamientos paliativos y sintomáticos ayudan al paciente, aunque no modifiquen la evolución del problema subyacente.

Las entidades reguladoras han aprobado la comercialización de 105 medicamentos que son más riesgosos que útiles
Prescrire incluye en la lista de medicamentos a evitar a aquellos que:

- Exponen al paciente a riesgos excesivos comparados con los beneficios
- Se trata de medicamentos antiguos y han salido medicamentos nuevos con mejor perfil de seguridad y eficacia
- Medicamentos nuevos cuyo balance riesgo beneficio es peor al de los tratamientos más antiguos
- Medicamentos que no han probado ser más eficaces que el placebo y que exponen al paciente a efectos indeseables que pueden llegar a ser graves.

Cambios principales respecto a la lista de 2021 Un fármaco más a evitar: fenfluramina. La fenfluramina (Fintepla), una antigua anfetamina que ha recibido el permiso de comercialización para tratar la enfermedad de Dravet, una forma rara y grave de epilepsia infantil. Se ha eliminado porque expone al paciente a estados convulsivos más frecuentes y a largo plazo a riesgos cardiovasculares graves.

Se han eliminado de la lista de medicamentos a evitar las gliflozinas, el colirio de ciclosporina y la cimetidina. A pesar de que tienen muchos efectos indeseables, ha surgido información de eficacia, es decir han mejorado indicadores clínicos.

• Las gliflozinas, también conocidas como inhibidores de SGLT2 (cotransportador renal sodio-glucosa tipo 2) están autorizadas para diversos tratamientos: diabetes tipo 1 o tipo 2, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica. Cuatro gliflozinas están autorizadas en la Unión Europea: canagliflozina (Invokana; y combinada con metformina [Vokanamet]), dapagliflozina (Forxiga. combinada con metformina [Xigduo]; y combinada con saxagliptina [Qtern]), empagliflozina (Jardiance; combinado con metformina [Synjardy]; y combinado con linagliptina [Glyxambi]) y ertugliflozina (Steglatro; combinado con metformina [Segluromet]; y combinado con sitagliptina [Steglujan]).

El balance beneficio-riesgo de todas las gliflozinas en la prevención de las complicaciones de la diabetes tipo 1 o tipo 2 es generalmente desfavorable. Sin embargo, algunos datos muestran una reducción de la mortalidad total entre los pacientes con lesión renal moderada o grave que reciben tratamiento con dapagliflozina, la mayoría de los cuales eran diabéticos; o una reducción del riesgo de enfermedad renal terminal tras 3 años de tratamiento con canagliflozina en pacientes con nefropatía diabética, pero con un riesgo bastante mayor de cetoacidosis.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca que a pesar de recibir un tratamiento optimizado tienen dificultades para realizar actividades físicas, con o sin diabetes, la dapagliflozina redujo la frecuencia de complicaciones graves de la insuficiencia cardíaca, pero no hay evidencia clara de su efecto sobre la mortalidad.

Todas las gliflozinas tienen muchos efectos secundarios, incluyendo infecciones urogenitales, infecciones cutáneas graves del perineo, cetoacidosis y posiblemente un mayor riesgo de amputación del dedo del pie. A finales de 2021 Prescrire retiró a las gliflozinas de la lista, pero sigue siendo difícil determinar qué pacientes pueden verdaderamente beneficiarse de su consumo.

• Las gotas oftálmicas de ciclosporina se aprobaron por primera vez para el ojo seco con queratitis grave (con el nombre de marca Ikervis). Para esa indicación, no ha demostrado tener mayor eficacia clínica que un placebo, aunque expone a las personas a riesgos desproporcionados: dolor e irritación ocular frecuentes, efectos inmunosupresores y posiblemente cáncer ocular o perioculares. Por eso se incluyó en la lista de medicamentos a evitar de 2021. Desde entonces, las gotas oftálmicas de ciclosporina también se han autorizado para tratar las formas graves de queratoconjuntivitis primaveral, una forma rara de alergia estacional grave (nombre de marca Verkazia), donde puede ser útil cuando no es deseable utilizar de forma continua un colirio con corticosteroide.

• La cimetidina (Cimetidina Mylan ° u otro), un antihistamínico H2 autorizado para tratar diversos problemas gastroesofágicos. Inhibe muchas isoenzimas del citocromo P450, por lo que facilita la acumulación de otros medicamentos que se puedan tomar concomitantemente, exponiéndolos a eventos adversos dosisdependientes. Su balance beneficio-riesgo es desfavorable en comparación con otros antihistamínicos H2 que no tienen este tipo de interacciones farmacológicas. Sin embargo, a finales de 2021, en Francia, la falta de disponibilidad de ranitidina convierte a la cimetidina en el único antihistamínico H2 disponible en forma adecuada para tratar a lactantes con reflujo gastroesofágico complicado por esofagitis. Es una alternativa al omeprazol.

Se retiran tres medicamentos de la lista porque se han dejado de comercializar. Estos tres medicamentos tienen un balance beneficio-riesgo desfavorable para las indicaciones para las que se habían autorizado, y se han retirado de la lista de medicamentos a evitar porque a finales de 2021 ya no están disponibles en Francia, Bélgica y Suiza.

- Hay que evitar la atapulgita (Actapulgita y en combinación en Gastro pulgita), una arcilla medicinal que se utiliza para tratar diversos problemas intestinales porque está contaminada con plomo (es una contaminación natural).
- La combinación a dosis fija de estrógeno equino conjugado + bazedoxifeno (Duavive), un estrógeno combinado con un agonista-antagonista de los receptores de estrógenos, tiene un balance beneficio-riesgo desfavorable en los síntomas asociados a la menopausia por los riesgos de trombosis y hormonas, y cánceres dependientes que se han evaluado muy poco.
- La combinación de prednisolona con salicilato de dipropilenglicol (Cortisal) de uso dérmico tiene un balance beneficio-riesgo desfavorable como tratamiento para aliviar el dolor en caso de esguince o tendinitis, por los efectos adversos de los corticosteroides y las reacciones de hipersensibilidad a los salicilatos.

Se vuelve a incluir el ulipristal 5 mg: Se le ha otorgado un nuevo permiso de comercialización, pero no debería utilizarse. Ulipristal 5 mg (Esmya °), es un antagonista del receptor de progesterona y un agonista parcial que se utiliza para tratar los fibromas uterinos, tiene una relación riesgo-beneficio desfavorable porque expone a daño hepático graves, que pueden requerir un trasplante. En marzo de 2020, se suspendió la autorización europea de comercialización de Esmya, pero ha vuelto a ser autorizado y comercializado en Bélgica.

Lista de medicamentos a evitar

El lector puede encontrar la lista completa de los medicamentos que Prescrire considera que hay que evitar para tratar ciertos problemas de salud y su justificación en el enlace que aparece en el encabezado. Salud y Fármacos reproduce el nombre de los productos, pero no incluye información sobre la posible utilidad del fármaco para otras indicaciones, ni la justificación de Prescrire para incluir a ese medicamento y su indicación correspondiente en la lista de medicamentos a evitar.

Tratamientos oncológicos, para pacientes transplantados y para tratar problemas hemagológicos: defibrotida, los oncológicos (mifamurtide [Mepact], panobinostat [Farydak], trabectedine [Yondelis], vandetanib [Capelsa], vinflunine [Javior]).

Tratamientos en cardiología: aliskirene [Rasilez], bezafibrato [Befiza], ciprofibrato [Lipanor], fenofibrato [Lipanthy], dronedarona [Multaq], ivabradina [Precoralan], nicorandil [Ikore], olmesartan [Alteis, Olmetec y asociado con hidroclorotiacida en Alteisduo, Coolmetec; y asociado con amlodipina en Axeler, Sevikar], ranolazina [Ranexa], trimetacidina [Vastare], vernakalant [Brinavess].

Tratamientos en dermatología y alergología. Finasterida [Propecia], mequitazina [Primalan], pimecrolimus dérmico [Elide], tracolimus dérmico [Protopic], prometazina inyectable [Fenergan].

Tratamientos para la diabetes – nutrición: Las gliptinas (alogliptina [Vipidia] y asociada con la metformina [Vipdomet], la linagliptina [Trajenta] y asociada con la metformina [Jentadueto], saxagliptina [Onglyza] y asociada con la metformina [Komboglyze], la sitagliptina [Januvia, Xelevia] y asociada con la metformina [Janumet, Velmetia] y la vildagliptina [Galvus] y asociada con la metformina [Eucreas]), pioglitazona (Actos), la asociación bupropión y naltrexona [Mysimba], el orlistat [Xenical].

Tratamientos para el dolor – reumatología: aceclofenaco [Cartrex]. Diclofenaco [Voltarén]; los coxibs (celecoxib [Celebrex], etoricoxib [Arcoxia], parecoxib [Dynastat]; el gel de ketoprofeno [Ketum], el meloxicam [Mobic], piroxicam [Feldene], tenoxicam [Ticotil]. Tratamientos para la artrosis: la diacereina [Art 50], la glucosamina [Fiexea]. Relajantes musculares: mefenesina [Decontracty], mtocarbamol [Lumirelax], tiocolchicosida [Miorel].

Osteoporosis: denosumab de 60 mg [Prolia]; romosozumab [Evenity]. [HexaquinaOtros: capsazina en parches [Qutenza], la

quinina [Hexaquina, Okimus], la combinación colchicina con polvo de opio y tiemonium [Colchimax].

Tratamiento en gastroenterología. El ácido obeticolico [Ocaliva], las arcillas medicamentosas (diosmectita [Smecta], hidrotalcita [Rennieliquo], monmectita [Bedelix] y en asociación [Gelox], y caolín [en asociación [Gastropax y Neutroses], la domperidona [Motilium] droperidol [Droleptan], metopimacina [Volagne, vogalib], la prucaloprida [Resolor], la pomada de trinitrato de glicerina a 0,4% [Rectogesic]

Tratamientos para problemas ginecológicos: tibolone (Livia], ulipristal de 5 mg [Esmya].

Infectología: moxifloxacina [Lizilox]

Tratamietnos en neurologia: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer: (donepezil [Aircept], la galantamina [Reminyl], la rivastigmina [Exelon], la memantina [Ebixa]), tratamiento de la esclerosis en placas: alemtuzumab [Lemtrada], el natalizumab [Tysabri], la teriflunomida [Aubagio]; otros: la fenfluramina [Fintepia], flunaricina [Sibelium], exetorona [Nocerterona], ginko biloba [Tanakan], naftidrofuril [Natiflux], piracetam [Nootropy], el tocapone [Tasmar].

Tratamientos oftalmológicos: idebenona [Raxone]

En otorrinolaringología y neumología: ambroxol [Muxo], bromexina [Bosilvon], oxomemazina [Toplexil], pentoxiverina [jarabe de vicks], folcodina [Biocalyptol]. Para el dolor de garganta: alfa-amilasa [Maxilase] pulverizador de tixocortol 9asociado con clorhexidina [Thiovalone]. Otros: anticongestivos por via oral o nasal (efedrina, nafozolina, oximetazolina, fenilefrina, seudoefedrina, tuaminohepatona, xilometazolina), el manitol inhalado [Bronchitol], el roflumilast [Daxas].

Tratamientos psiquiatricos y dependencia de drogas. Tratamientos para la depresión: agomelatina [Valdoxan], citalopram [Seropram] y escitalopram [Seroplex], duloxetina [Cymbalta], milnacipran [Milnacipran Arrow], venlafaxina [Effexor], esketamina [Spravato], tianeptina [Stabieon]. Otros psicotrópicos: la dapoxetina [Priligy], etifoxina [Stresam].

Tratamientos para dejar de fumar: el bupropion [Zyban].

Tratamientos en urología: polisulfato de pentosan por vía oral [Elmiron]

Medicamentos v Embarazo

Fundación Femeba

Medicamentos y Embarazo (I): generalidades y clasificación de riesgo

La FoliaDoc 2020; 23(3)

https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/medicamentos-y-embarazo-i-generalidades-y-clasificacion-de-riesgo-49049

Medicamentos y Embarazo (II): tratamiento de los trastornos clínicos más frecuentes La Folia Doc 2021: 24(2)

https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/medicamentos-y-embarazo-ii-tratamiento-de-los-trastornos-clinicos-mas-frecuentes-49205

Los riesgos de utilizar medicamentos durante el embarazo se pusieron de manifiesto de un modo dramático con el episodio de la talidomida. La relación causal con el fármaco fue tan clara y las consecuencias para los bebés tan severas que se impuso desde entonces la necesidad de una extrema prudencia ante el uso de cualquier medicamento durante el embarazo.

La talidomida salió al mercado a finales de la década de 1950 como un sedante no barbitúrico, sin efecto adictivo. Se mostró también eficaz como antiemético y de allí su indicación en mujeres embarazadas. Poco después fueron apareciendo informes sobre defectos congénitos graves como la focomelia, que no se atribuyeron claramente al fármaco hasta que en 1961 el Dr. Lenz en Alemania y el Dr. McBride en Australia publicaron en forma independiente la conexión indudable entre la talidomida y las embriopatías. Se estima que ocurrieron más de 10.000 casos antes de que se retirara mundialmente el medicamento entre 1961 y 19621.

Las malformaciones por talidomida pueden observarse en múltiples especies animales, pero los ratones en los que se había ensayado el fármaco parecían poco sensibles a este efecto. De allí surgió el estándar actual de estudiar la teratogenicidad de las nuevas drogas en diferentes modelos animales.

Actualmente tanto los profesionales de la salud como el público en general son conscientes de los eventuales peligros de usar medicamentos en la mujer embarazada o durante la lactancia. Sin embargo, la práctica a menudo se aparta de la prudencia deseable, sea por desconocimiento o por desaprensión sobre las posibles consecuencias, que se perciben remotas. Por ejemplo, una investigación de más de 1300 mujeres embarazadas de la Provincia de Buenos Aires encontró que, excluyendo los suplementos de hierro y ácido fólico, el 81,9% había consumido medicamentos durante la gestación y el 21,5% había recibido al menos un fármaco considerado de alto riesgo por la FDA2

En este número de la FoliaDOC se revisarán las generalidades del uso de medicamentos en el embarazo y los sistemas de clasificación de los fármacos por su riesgo en estas situaciones; también se pasará revista a las clases de mayor riesgo. Finalmente se listarán las fuentes de información útiles para evaluar los medicamentos no mencionados en esta revisión.

En la Parte 2 de este informe, se analizan las alternativas terapéuticas para el manejo de los cuadros clínicos más frecuentes durante el embarazo, incluyendo los medicamentos más adecuados en cada situación.

Ambos documentos están disponibles en el enlace que aparece en el encabezado

El Libro Verde de los Medicamentos

Carlos Durán, octubre 2021

Hace unas semanas hemos publicado una nueva edición del Vademécum Farmacoterapéutico del Ecuador, que a partir de esta 5ta. edición lo re-nombramos como El Libro Verde de los Medicamentos.

En esta edición, al igual que en las 4 previas, ratificamos nuestro compromiso con la información terapéutica que se produce sin financiamiento de la industria farmacéutica. Esta nueva edición llega luego de 6 años (la última se publicó en 2015). En la edición 2021, hemos actualizado la información terapéutica, la

disponibilidad de medicamentos en el mercado ecuatoriano y el precio de venta al público.

El libro está disponible en varias librerías del país, algunas de ellas con distribución nacional luego de compras en-línea. Toda la información sobre las librerías que comercializan el libro la pueden encontrar en la siguiente dirección electrónica: http://www.el-libroverde.com. Si prefieren adquirirlo sin pasar por una librería, me pueden enviar un correo a: carlos eduran@yahoo.com o a info@el-libroverde.com.

Recomendaciones discordantes e inapropiadas en guías de consenso y basadas en la evidencia: análisis empírico

(Discordant and inappropriate discordant recommendations in consensus and evidence based guidelines: empirical analysis)
Yao L, Ahmed MM, Guyatt GH, Yan P, Hui X, Wang Q et al.

BMJ 2021;375:e066045 doi:10.1136/bmj-2021-066045 https://www.bmj.com/content/375/bmj-2021-066045.full

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (1)

Tags: guías clínicas, medicina basada en la evidencia, guías basadas en la evidencia, guías por consenso, práctica médica, American Heart Association, Society of Clinical Oncology, ASCO, tratamientos oncológicos, tratamiento cardivascular, enfermedad cardiovascular, tratamiento del cáncer, recomendaciones inapropiadas, recomendaciones discordantes

Resumen

Objetivo. Analizar si las guías basadas en el consenso y las basadas en la evidencia ofrecen la misma alineación entre la fuerza de las recomendaciones y la calidad de la evidencia.

Diseño Análisis empírico.

Fuente de datos. Guías elaboradas por el American College of Cardiology, la American Heart Association (ACC/AHA) y la American Society of Clinical Oncology (ASCO) hasta el 27 de marzo de 2021.

Selección de estudios. Las recomendaciones se clasificaron claramente como elaboradas por consenso o basadas en la evidencia, se separaron del resto del texto, y se incluyó tanto la calidad de la evidencia como la fuerza de las recomendaciones.

Extracción de datos. Dos autores identificaron de forma independiente las características de las recomendaciones, incluyendo el tipo de recomendación (consenso o basada en la evidencia), el sistema de clasificación utilizado para desarrollar las recomendaciones, la fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia. El equipo del estudio también calculó el número de recomendaciones discordantes (recomendaciones fuertes con evidencia de baja calidad) y recomendaciones discordantes inapropiadas (aquellas que no cumplían con los criterios de valoración, desarrollo y las que se utilizan para evaluar la adecuación de las recomendaciones).

Resultados. El estudio incluyó 12 guías del ACC/AHA que generaron 1.434 recomendaciones y 69 guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) que generaron 1.094 recomendaciones. De las 504 recomendaciones del American College of Cardiology y de la American Heart Association (ACC/AHA). ACC/AHA basadas en evidencia de baja calidad, 200 (40%) resultaron estar basadas en el consenso frente a 304 (60%) basadas en la evidencia; de las 404 recomendaciones de la ASCO basadas en evidencia de baja calidad, 292 (72%) estaban basadas en el consenso frente a 112 (28%) que estaban basadas en la evidencia. Tanto en las guías de ACC/AHA como en las de la ASCO, el enfoque de consenso produjo más recomendaciones discordantes (ACC/AHA: odds ratio 2,1, intervalo de confianza del 95%: 1,5 a 3,1; ASCO: 2,9, 1,1 a 7,8) y recomendaciones discordantes inapropiadas (ACC/AHA: 2,6, 1,7 a 3,7; ASCO: 5,1, 1,6 a 16,0) que el enfoque basado en la evidencia.

Conclusión. Las guías basadas en el consenso incluyen más recomendaciones que violan los principios de la medicina basada en la evidencia que las guías basadas en la evidencia. Garantizar una alineación adecuada de la calidad de la evidencia con la fuerza de las recomendaciones es clave para el desarrollo de guías "fiables".

Lo que ya se sabe sobre este tema

- Muchas organizaciones clasifican explícitamente sus guías como basadas en la evidencia cuando gran parte de la evidencia en la que se apoyan se considera de calidad moderada o alta; cuando la mayor parte de la evidencia es de baja o muy baja calidad, estas organizaciones suelen referirse al método utilizado como basado en expertos o en el consenso.
- Un principio central de la medicina basada en la evidencia es que la fuerza de las recomendaciones debe ser coherente con la calidad de la evidencia subyacente.
- No está claro si las guías basadas en el consenso violan este principio clave de la medicina basada en la evidencia, es decir, si la alineación de la fuerza de las recomendaciones con la calidad de la evidencia es diferente en las directrices basadas en el consenso que en las basadas en la evidencia

Lo que añade este estudio

- Las guías basadas en el consenso generaron más recomendaciones fuertes inapropiadas que las guías basadas en la evidencia.
- Tanto para las guías basadas en la evidencia como para las basadas en el consenso, es importante asegurar que hay una alineación apropiada entre la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones.
- En general, el 41% y el 20%, respectivamente, de las recomendaciones que emite el Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón y la Sociedad Americana de Oncología Clínica -dos de las organizaciones mundiales más importantes que elaboran guías para las enfermedades del corazón y el cáncer (causas principales de mortalidad)-, son inapropiadas y probablemente perjudiciales porque están basadas en evidencia de baja calidad. Cuando para elaborar las guías utilizan métodos de consenso en lugar de los basados en la evidencia tienen 2,6 y 5,1 veces más probabilidades de emitir recomendaciones inapropiadas discordantes, respectivamente.

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

Información sobre la supervivencia global en los productos oncológicos aprobados por la FDA

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: supervivencia general, oncología, cáncer, criterio primario de valoración, medida de impacto, ensayos clínicos, etiqueta, ficha técnica, beneficio clínico, armonizar las etiquetas, armonizar las fichas técnicas de los medicamentos

El indicador clínico que más interesa a los pacientes oncológicos es la supervivencia global (SG), es decir, el periodo de vida que podrían llegar a tener una vez concluido el tratamiento. Esta información se obtiene de los ensayos clínicos y se incluye en las etiquetas/fichas técnicas que aprueba la FDA al otorgar el permiso de comercialización de eso productos. Esta información es importante porque puede ayudar a tomar decisiones de tratamiento.

Naci et al [1] evaluaron como las etiquetas que aprueba la FDA describen la información sobre la SG que ofrecen los productos oncológicos nuevos y los que la agencia aprueba para nuevas indicaciones. Los investigadores utilizaron la base de datos Drugs@FDA para identificar las indicaciones para las que la FDA aprobó productos oncológicos entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018. Para cada indicación, revisaron la sección del etiquetado/ficha técnica sobre los Estudios Clínicos y extrajeron los datos de SG que figuraban en los ensayos clínicos pivotales.

Posteriormente, hicieron un análisis de contenido para caracterizar cómo se informaban los datos de la SG en el etiquetado/ficha técnica. Tres investigadores codificaron independientemente esa información, y entre los cuatro investigadores se fueron refinando las categorías. La lista final distinguió entre el etiquetado que informaba de los datos de los análisis provisionales y el que informaba sobre los análisis finales. Además, se observó si el etiquetado informaba de resultados estadísticamente significativos y si esto se indicaban explícitamente en el texto.

Los investigadores encontraron que la FDA había aprobado 125 indicaciones de medicamentos oncológicos durante el periodo del estudio. Sesenta y cinco estaban respaldadas por al menos un ensayo clínico aleatorio. Su análisis se limitó a analizar las etiquetas de las 50 indicaciones que incluyeron información sobre SG. De ellas, 23 proveyeron información sobre la SG que provenía de análisis provisionales y 27 de los análisis finales.

Entre las etiquetas de las 23 indicaciones que informaban sobre SG a partir de análisis provisionales, tres decían que se habían observado efectos estadísticamente significativos; las otras 20 o bien daban a entender que, en el análisis provisional, el fármaco no aportaba beneficios estadísticamente significativos para la SG o que no se habían producido suficientes muertes para poder calcular la SG.

De las 27 etiquetas que informaban los resultados de los análisis finales, 12 decían que el medicamento aportaba mejoras en la SG que eran estadísticamente significativas y dos decían que no eran estadísticamente significativas. La etiqueta de una indicación informó los datos de SG obtenidos en un estudio de no inferioridad. El resto de las etiquetas (n=12 o 44%) no decían nada sobre la significancia estadística de los datos de SG. Los investigadores lograron inferir que para siete indicaciones los datos de SG eran estadísticamente significativos y para cinco no eran estadísticamente significativos.

Los investigadores concluyeron que la forma en que se presenta la información sobre SG en el etiquetado de los medicamentos oncológicos varía mucho, y en muchos casos es difícil saber si el fármaco alarga la SG para una indicación determinada. Las etiquetas/fichas técnicas deberían informar sobre todo lo que se sabe y no se sabe sobre el medicamento para cada indicación en el momento en que se publican las etiquetas, para que los prescriptores entiendan bien cómo funcionan los fármacos y las cuestiones que todavía se desconocen.

En opinión de los autores [1], la FDA debería armonizar la forma como se presentan los datos de SG en las etiquetas de los productos oncológicos. Por ejemplo, deberían indicar si los beneficios sobre la SG son estadísticamente significativos o no, y, si procede, indicar la magnitud del beneficio.

Referencia

1. Naci H, Guan X, Woloshin S et al. Communication of Survival Data in US Food and Drug Administration—Approved Labeling of Cancer Drugs. JAMA Intern Med. 2021;181(11):1521-1522. doi:10.1001/jamainternmed.2021.3505
https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2782 007

Novedades sobre el COVID

Transparencia de los ensayos de la vacuna covid-19: decisiones sin datos

(Transparency of covid-19 vaccine trials: decisions without data)
Tanveer S, Rowhani-Farid A, Hong K, et al

BMJ Evidence-Based Medicine, 9 de agosto de 2021. Doi: 10.1136/bmjebm-2021-111735

https://ebm.bmj.com/content/early/2021/08/08/bmjebm-2021-111735 (acceso libre)

Traducido y resumido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (1)

Tags: pandemia, medicina basada en la evidencia, acceso a resultados de ensayos clínicos, vacunas covid, uso racional de vacunas, uso apropiado de vacunas, formularios de informe de casos (CRFs), informes de estudios clínicos (CSR), ensayos clínicos, transparencia en los ensayos clínicos, Moderna, Pfizer, Sinopharm, EMA, FDA, Health Canada, Vivli, ClinicalStudyDataRequest.com, YODA aqui

Resumen

- La transparencia de los datos es una norma bien establecida en la investigación biomédica, y es especialmente importante para las intervenciones de salud pública que se utilizan con mayor frecuencia, como las vacunas covid-19.
- Los contribuyentes ayudaron a financiar los ensayos de las vacunas covid-19 y deberían tener derecho a acceder a los resultados.
- La disponibilidad de los documentos y datos de los ensayos de la vacuna covid-19 es inadecuada; los datos de los participantes individuales no estarán disponibles hasta dentro de varios meses, quizás años, para la mayoría de las vacunas.
- El uso generalizado de las intervenciones sin que haya una transparencia total en los datos suscita preocupación sobre el uso racional de las vacunas covid-19.
- La transparencia de los ensayos debe comenzar pronto y debe ser continua. Los protocolos de los ensayos se deben publicar en cuanto estén listos, antes de que se comuniquen los resultados, y antes de que los médicos y el público tengan que tomar decisiones sobre el uso del producto se deben publicar todos los documentos y datos de los ensayos.

La transparencia de los ensayos clínicos siempre es importante, pero es especialmente crítica durante la pandemia de covid-19 (o cualquier emergencia de salud pública), porque los funcionarios de salud del gobierno tienen que tomar decisiones regulatorias rápidamente, los productos de vacunas están utilizando plataformas de vacunas novedosas, las vacunas se tienen que administrar a grandes poblaciones y, en gran medida, la investigación y el desarrollo de las vacunas se ha financiado con los fondos de los contribuyentes. La evaluación crítica de los ensayos clínicos es vital para fundamentar la toma de decisiones a nivel personal, profesional y gubernamental, pero no puede realizarse de forma creíble sólo a partir de las publicaciones de las revistas [8, 9]. El acceso a los datos de los ensavos clínicos y a los documentos relacionados con los mismos (véase el recuadro 1) permite hacer una evaluación independiente e informada de los ensayos. Al conocer los detalles de cómo se diseñaron los estudios y cómo se recogieron los datos, se puede entender si los criterios de valoración se operacionalizaron y midieron de forma

fiable. Del mismo modo, la publicación de todos los datos de los ensayos clínicos permite verificar los resultados de forma independiente, evaluar la heterogeneidad de los efectos del tratamiento para subgrupos específicos, y facilita la elaboración de nuevas preguntas de investigación [10].

Cuadro 1. Tipos de documentos en los ensayos

Formularios de informe de casos (en inglés CRFs)

Formularios originales en papel o electrónicos en los que se registran los datos individuales de cada participante (demográficos, medidas de eficacia, acontecimientos adversos, etc.) en el ensayo clínico. Estos documentos constan de campos estructurados que facilitan el análisis y la notificación de la información. El acceso a los formularios de informe de casos (CRF) en blanco permite hacer una evaluación independiente de cómo se recogieron los datos y se operacionalizaron los criterios de valoración.

Informes de estudios clínicos (en inglés CSRs)

Un informe estructurado y sin abreviar de un estudio clínico que se escribe para los reguladores [30]. Un informe de estudio clínico completo (CSRs), incluyendo los apéndices del estudio, contiene toda la documentación sobre el diseño del ensayo, sus resultados (incluyendo los eventos adversos), el protocolo del ensayo, los planes de análisis estadísticos y los CRFs en blanco. Los informes de estudios clínicos abarcan una media de miles de páginas, lo que los convierte en una rica fuente de información. La Agencia Europea de Medicamentos y Heath Canada son las dos únicas agencias reguladoras que en este momento publican los CSRs.

Certificado de análisis

Proporciona una descripción del análisis químico y el aspecto físico de las intervenciones que se hayan utilizado en el ensayo (tanto las experimentales como las de comparación).

Protocolo

Documento redactado antes de la fecha de inicio del estudio, en el que se detalla su plan de implementación, de análisis y de comunicación. Cualquier cambio o desviación del protocolo que se cometa durante la implementación del ensayo debe ser rastreado y descrito, incluyendo una justificación del cambio, en forma de enmienda formal del protocolo.

Plan de análisis estadístico (PAE)

Una descripción escrita sobre cómo se analizarán los datos del ensayo, incluyendo los métodos y definiciones estadísticas se utilizarán.

Consentimiento informado (CI)

Documento que se debe entregar a los sujetos del estudio y que contiene información relacionada con la descripción del estudio,

el propósito, la(s) intervención(es) del estudio, cualquier procedimiento, los eventos adversos, los riesgos y beneficios, la compensación y los derechos de los participantes inscritos en el estudio.

Eventos adversos graves (EAG)

Párrafos de texto no estructurados que proporcionan los detalles y el contexto de los eventos adversos graves que han afectado a los participantes en el estudio. Estas narraciones suelen estar también en el CSR.

Datos electrónicos individuales de los participantes (DIP)

Conjunto de datos electrónicos completos e informatizados de cada participante en el ensayo. Los DIPs permiten la replicación completa de los resultados del estudio utilizando un software estadístico. Los CSRs completos también contienen datos a nivel de participante, en su mayoría en apéndices, pero éstos están en forma de texto (no en una base de datos) y aparecen como listas en líneas individuales.

Dossier o Expediente del Medicamento en Investigación (EMI)

EMI)

Documento que describe la calidad del placebo y del producto en investigación, cómo se fabricaron los productos y los resultados de los estudios no clínicos y clínicos. Se requiere un EMI para todos los ensayos clínicos que se realizan en la Unión Europea.

Manual del investigador (IB)

Un documento que contiene un resumen de los datos clínicos y no clínicos de un producto en investigación, incluyendo su farmacología, farmacocinética, toxicología y perfil de eventos adversos, entre otros elementos.

Se evaluó la disponibilidad pública de una serie de documentos importantes antes de iniciar el estudio (por ejemplo, protocolo del ensayo, plan de análisis estadístico, formulario de consentimiento informado en blanco, formulario de informe de casos en blanco, carta de la junta de supervisión de datos y carta del comité de adjudicación de eventos) y la disponibilidad de los documentos posteriores al estudio (p. ej., comunicados de prensa con los resultados del ensayo, publicación en revistas, informe del estudio clínico y disponibilidad de datos de los participantes individuales) para las ocho vacunas covid-19 que se están utilizando, o que se está considerando utilizar a nivel mundial (Pfizer, Moderna, Oxford/AstraZeneca, Janssen/Johnson & Johnson, Novavax, Gamaleya Institute, Sinopharm y Sinovac) en el momento de redactar este artículo (27 de junio de 2021). Contamos el número total de páginas disponibles, para tener una aproximación cruda del nivel de detalle, ya que algunos documentos, como los informes de estudios clínicos, pueden tener una longitud muy variable dependiendo de la disponibilidad de los apéndices.

El panorama general es que el nivel de transparencia varía mucho. Aunque varios ensayos han publicado protocolos y planes de análisis estadísticos al publicar los resultados de los ensayos, y algunos se hicieron públicos mientras los ensayos estaban en marcha, muchos documentos clave de los ensayos siguen siendo inaccesibles. Por ejemplo, un informe de la OMS descubrió que de 86 ensayos clínicos para 20 vacunas covid-19, solo el 12% de los protocolos se pusieron a disposición del

público [12]. En nuestro análisis, los protocolos de los ensayos y los formularios de consentimiento informado no estaban disponibles para los ensayos que involucraban a poblaciones especiales como niños (NCT04816643) y mujeres embarazadas (NCT04754594). Y, a pesar de la implementación de la vacuna, los datos electrónicos de los participantes individuales no están disponibles para la mayoría de los ensayos [12]. Algunos patrocinadores, como Moderna, han enviado mensajes contradictorios sobre si tienen la intención de compartir los datos, mientras que otros, como Pfizer y Sinopharm, indican que no comenzarán a aceptar solicitudes de datos hasta dentro de muchos meses o años. En otros casos, quienes implementaron los ensayos han indicado plazos muy estrechos para compartir los datos, por ejemplo, "empezando tres meses y terminando un año después de la publicación" (ChiCTR2000032459) [13].

En este momento, la mayor parte de los datos disponibles proceden de la EMA, el Ministerio de Sanidad de Canadá y la Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos, que han publicado miles de páginas de las presentaciones que han hecho las empresas que tienen vacunas covid-19, superando con creces lo que está disponible en otros lugares. La FDA no suele poner a disposición del público los documentos que recibe de la industria. Sin embargo, hay que señalar que el compromiso de la EMA y de Health Canada con la transparencia no equivale necesariamente a divulgar los documentos críticos de los estudios. A juzgar por la disponibilidad de los documentos, los mismos reguladores parecen estar recibiendo datos menos completos y detallados de lo normal, por la reducción de los plazos desde el inicio del estudio hasta la toma de decisiones regulatorias. Por ejemplo, en julio de 2020, Canadá concedió la aprobación para el uso en emergencia de remdesivir, un fármaco utilizado para el tratamiento de covid 19, sin recibir una copia del informe del estudio clínico [14]. Lo mismo ha sucedido con la vacuna de Moderna, para la que Health Canada y la EMA han publicado diversos documentos del ensayo, pero no el informe del estudio clínico [15]. En el caso de las vacunas desarrolladas por el sector público de Cuba, Rusia, India y China, el acceso a los datos antes de la aprobación reglamentaria es aún más dudoso [16].

Mecanismos para estimular la transparencia

En el contexto de una emergencia pública mundial hay que sospesar las ventajas e inconvenientes, pero hay varias medidas que los organismos gubernamentales, los reguladores, las empresas farmacéuticas y los organismos profesionales pueden adoptar inmediatamente para lograr una mayor transparencia de los ensayos de las vacunas covid-19. Para empezar, los organismos gubernamentales y los reguladores pueden crear una infraestructura para apoyar la presentación y almacenaje de protocolos, formularios de consentimiento informado, cartas de los comités y otros documentos previos al estudio. Esto podría hacerse utilizando recursos existentes como ClinicalTrials.gov. Además, los documentos reglamentarios, los memorandos y las revisiones científicas utilizadas para tomar decisiones sobre la aprobación de la vacuna también se pueden compartir en la entrada del registro del ensayo (o enlazarse desde ella). Ya existen plataformas para compartir los datos individuales de los participantes y se pueden aprovechar (por ejemplo, Vivli, ClinicalStudyDataRequest.com y YODA), lo que reduciría el coste de la publicación de los datos del ensayo.

Los patrocinadores de medicamentos y las empresas también pueden crear una sección específica en su sitio web para divulgar la documentación previa al estudio (como ya han hecho algunos). Esto no debería suponer una carga excesiva, ya que dichos documentos ya están redactados, se comparten con los entes reguladores, y no contienen información que identifique al paciente. Lo único que hay que hacer es publicar una copia. Además, los patrocinadores pueden hacer declaraciones claras y actualizadas sobre su calendario para facilitar el acceso a los datos electrónicos individuales de cada participante.

Los organismos profesionales y las organizaciones académicas también pueden desempeñar un papel importante en el fomento de la transparencia. Declaraciones públicas que transmitan la inaceptabilidad de las promesas de empezar a compartir datos dentro de meses y años, a pesar de la implantación de la vacuna, serían de gran ayuda. Y lo que es más importante, los profesionales podrían comprometerse a no respaldar nuevos productos terapéuticos hasta que se facilite el acceso a todos los datos. Esto enviaría un fuerte mensaje, el de que la transparencia no es algo "simplemente deseable", sino un componente fundamental de cualquier intervención que pretenda estar basada en la ciencia [29]. Estos mecanismos y presiones pueden servir como puntos de partida iniciales para crear una mayor transparencia. Las soluciones a largo plazo para avanzar en la

transparencia de los datos pueden requerir más cambios en la política y en la legislación.

Conclusión

Aunque en las últimas décadas se ha avanzado en la transparencia de los ensayos clínicos, y hay algunos éxitos con las vacunas covid-19, todavía hay mucho margen de mejora. La falta de transparencia en los ensayos de la vacuna covid-19 y su regulación no pueden ser descartados como problemas desafortunados y obstinados, que representan la cultura biomédica vigente. En una época de creciente escrutinio público, la transparencia en la toma de decisiones reglamentarias que resultan en la aprobación de tratamientos farmacológicos y vacunas contra la covid-19 es importante para garantizar la confianza de los pacientes y de las partes interesadas. Conceder urgentemente a los pacientes, investigadores y otras partes interesadas el acceso a los datos completos de los ensayos de estas intervenciones globales de salud pública es un imperativo científico, moral y ético.

Nota de Salud y Fármacos: El articulo también critica el papel de las agencias reguladoras en establecer los indicadores de impacto y el periodo de seguimiento.

Puede leer el documento completo en inglés, incluyendo la bibliografía en el enlace que aparece en el encabezado (en inglés)

La guía viva de la OMS: Fármacos para prevenir, tratar y manejar la covid-19

(The WHO Living guideline: Drugs to prevent, treat and manage covid-19)
WHO

https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021-1

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: prevención, pandemia, tratamiento, gestión de enfermos covid, hidroxicloroquina, directrices covid, guías terapéuticas

Resumen

La guía viva de la OMS: Medicamentos para prevenir la covid-19 incluye las recomendaciones más actualizadas de la Organización sobre el uso de medicamentos para prevenir la covid-19. La última versión de esta guía viva está disponible en formato pdf (a través del botón "Descargar") en una plataforma en línea (https://app.magicapp.org/#/guideline/L6RxYL), y se actualiza periódicamente a medida que surgen evidencia nueva.

Hay mucha variabilidad en el uso de fármacos para prevenir la covid-19, hay mucha incertidumbre en cuanto a la base de la evidencia, y se están haciendo numerosos ensayos clínicos aleatorios con muchos fármacos diferentes para informar la práctica.

Esta primera versión de las guías de la OMS para la profilaxis de la covid-19 incluye una recomendación sobre la hidroxicloroquina, que se basó en un metaanálisis de red vivo (living network meta análisis o LNMA) de seis ensayos.

La guía viva de la OMS: Medicamentos para prevenir la covid-19 incluye actualmente una fuerte recomendación en contra de la administración de hidroxicloroquina como profiláctico para personas que no tienen covid-19 (primera versión, publicada el 2 de marzo de 2021, acceso en pdf

(https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339877/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021.1-eng.pdf) o a través de la plataforma online

https://app.magicapp.org/#/guideline/4959/section/64249).

Las guías sobre el uso de fármacos para tratar (en lugar de prevenir) la covid-19 se incluyen en un documento separado de la OMS, *Therapeutics and covid-19: living guideline*, que puede a través de una plataforma en línea y en formato pdf https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E (o haga clic en "PDF" en la esquina superior derecha de la plataforma en línea).

Las guías para el manejo clínico de los pacientes con covid-19 se incluyen en otro documento, *covid-19 Clinical management: Living guideline*, al que se puede acceder a través de una plataforma en línea

https://app.magicapp.org/#/guideline/j1WBYn y en formato pdf (haga clic en "PDF" en la esquina superior derecha de la plataforma en línea).

COVID-19: OMS desaconseja el uso de plasma de convalecientes

DW. 7 de diciembre de 2021

https://www.dw.com/es/covid-19-oms-desaconseja-el-uso-de-plasma-de-convalecientes/a-60038229

El plasma de convalecientes es un tratamiento experimental que consiste en la transfusión de plasma sanguíneo de una persona que se ha recuperado de covid-19 a pacientes con la enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se pronunció este lunes (06.12.2021) de manera firme contra el tratamiento con plasma de personas convalecientes <u>para tratar casos de covid-19</u>, sean estos moderados, severos o graves, ya que las investigaciones realizadas muestran que no aumenta la probabilidad de sobrevivir ni reduce la necesidad de utilizar respiradores.

El plasma de convalecientes es un tratamiento experimental que consiste en la transfusión de plasma sanguíneo de una persona que se ha recuperado de covid-19 a pacientes que están batallando contra ella.

La recomendación ha sido formulada por un grupo internacional de la OMS encargado de emitir orientaciones a los sistemas de sanidad de los países y sus conclusiones aparecerán en la revista *BMJ* sobre salud global, que publica estudios analizados por pares y es de acceso abierto.

El equipo evaluó la evidencia científica que resultó de 16 estudios en los que participaron 16.236 pacientes con covid-19, que presentaban cuadros leves, graves y críticos. La conclusión fue que el plasma de convalecientes no sólo no aumenta la probabilidad de recuperación ni evita que se requiera de ventilación mecánica, sino que además es un tratamiento muy costoso y difícil de administrar.

También, señaló varios problemas prácticos, como la necesidad de identificar y hacer pruebas a las personas donantes, así como las dificultades para el acopio, almacenamiento y utilización del plasma, todo lo cual representa limitaciones adicionales para que sea un tratamiento viable.

El único caso en el que la OMS deja abierta la posibilidad de que se utilice es en el de un ensayo controlado aleatorio. Estas orientaciones se suman a otras anteriores, como el uso combinado de los fármacos *Casirivimab* e *Imdevimab* -con anticuerpos monoclonales- y de corticosteroides para pacientes con covid-19 en estado grave. En cambio, se ha rechazado el uso de la *Ivermectina* y de la *Hidroxicloroquina*, independientemente de la gravedad del caso.

Recomendaciones conjuntas de la EMA y el ECDC sobre vacunación heteróloga frente a la covid-19

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 9 de diciembre de 2021 https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2021-medicamentosusohumano-3/recomendaciones-conjuntas-de-la-ema-y-el-ecdc-sobre-vacunacion-heterologa-frente-a-la-covid-19/">https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2021-medicamentosusohumano-3/recomendaciones-conjuntas-de-la-ema-y-el-ecdc-sobre-vacunacion-heterologa-frente-a-la-covid-19/

- -Avalan las pautas de vacunación heterólogas, tanto en la vacunación primaria como en la administración de una dosis de refuerzo en pacientes que han completado una pauta inicial de vacunación
- -Estas recomendaciones pretenden ayudar en la toma de decisiones para el despliegue de la vacunación a nivel nacional de forma que se vacunen y alcancen la protección frente a la enfermedad el máximo número posible de ciudadanos de la Unión Europea.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés) han publicado recomendaciones sobre el uso de vacunas diferentes, lo que se conoce como vacunación heteróloga, tanto en las primeras administraciones de las vacunas, como en la administración de las dosis de refuerzo (booster).

Estas recomendaciones, que se detallan más abajo, pretenden ayudar en la toma de decisiones para el despliegue de la vacunación a nivel nacional de forma que se vacunen y alcancen la protección frente a la enfermedad el máximo número posible de ciudadanos de la Unión Europea en el menor espacio de tiempo. En un momento en el que el número de infecciones y las tasas de hospitalización crecen en Europa, las vacunas son una herramienta valiosa para prevenir la enfermedad grave y el número de hospitalizaciones, siendo las cifras de hospitalización

y mortalidad más bajas, precisamente, en aquellos países con las tasas de vacunación más altas.

Las recomendaciones han tenido en cuenta que cada vez son más las evidencias de estudios clínicos y datos en vida real sobre esta utilización de vacunas diferentes, tanto en la administración inicial de una pauta de vacuna (lo que se conoce como vacunación heteróloga primaria) como en la tercera dosis de refuerzo tres a seis meses después de la administración inicial de una pauta de vacuna (refuerzo o boosting heterólogo). La EMA y el ECDC han revisado estas evidencias en colaboración con EMA Task Force (ETF), grupo de expertos en el que participan los técnicos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), para establecer sus recomendaciones técnicas y consejos sobre vacunación heteróloga contra la covid-19.

La evidencia sugiere que la combinación de vacunas basadas en vectores virales y vacunas de ARNm produce unos buenos niveles de anticuerpos frente al virus de la covid-19 (SARS-CoV-2) y una respuesta celular T mayor que cuando se utiliza la misma vacuna, ya sea en la vacunación primaria o en la de refuerzo. Lo regímenes heterólogos son por lo general, bien tolerados.

El uso de vacunas basadas en vectores virales como segunda dosis en una vacunación primaria o el uso de dos vacunas de ARNm diferentes están menos estudiados. Por lo tanto, y en tanto se genera mayor evidencia sobre la seguridad a largo plazo, la duración de la inmunidad o la efectividad, el uso de regímenes heterólogos puede proporcionar flexibilidad en términos de opciones de vacunación, especialmente para reducir el impacto sobre el despliegue de las campañas de vacunación si una vacuna no estuviera disponible por cualquier motivo.

La EMA y el ECDC han establecido las siguientes recomendaciones técnicas y consejos tras el análisis de la evidencia disponible. Ambos organismos publicarán en breve una revisión detallada de la literatura científica que apoya sus recomendaciones.

Consideraciones sobre la vacunación heteróloga primaria

La evidencia disponible actualmente apunta de manera consistente a una tolerabilidad aceptable y respuesta inmune incrementada con el régimen de vacuna de vector viral/vacuna de ARNm frente al régimen homólogo de vacuna de vector viral.

Algunos estudios han informado sobre una mayor reactogenicidad (por ejemplo, dolor, fiebre, cefalea o cansancio) de la vacunación heteróloga pero los resultados no son consistentes. Con respecto a otras reacciones adversas poco frecuentes, los datos son insuficientes para extraer conclusiones.

En relación a la inmunogenicidad, los estudios son consistentes en mostrar que el régimen heterólogo es capaz de inducir una respuesta inmune significativamente aumentada, incluyendo respuesta de células B de memoria, en comparación con un régimen homólogo de vacuna de vector viral. A veces se observa un ligero aumento en las respuestas humorales con respecto a la vacunación homóloga con ARNm, pero no de manera consistente, lo que respalda en general una respuesta de anticuerpos similar.

El aumento de la inmunogenicidad parece ser consistente con el incremento de la efectividad contra la infección sintomática del SARS-CoV-2 del régimen heterólogo de vacuna de vector/ARNm en comparación con la inmunización homóloga con vacuna de vector viral, basado en varios estudios observacionales de buena calidad.

Hay evidencia preliminar pero consistente de que el régimen heterólogo es capaz de inducir una amplia gama de respuestas inmunitarias, con una mejor reactividad cruzada humoral y mediada por células contra diversas variantes de preocupación, lo que se traduciría en una mayor efectividad según los estudios disponibles hasta este momento.

En general, los datos presentados apoyan el uso de esquemas mixtos de vacuna de vector viral/ARNm. Basándose en la evidencia analizada hasta ahora y en el conocimiento clínico existente, administrar una segunda dosis de la vacuna de ARNm a quienes han recibido una dosis única de una vacuna basada en un vector viral es una estrategia de vacunación que es beneficiosa desde una perspectiva inmunológica con un impacto positivo en el nivel alcanzado de protección contra la infección y la enfermedad. Hay menos evidencia sobre los regímenes de vacunación heterólogos en vacunados con vacunas ARNm, pero es suficiente para indicar que este enfoque también puede usarse cuando se necesita flexibilidad o aceleración en las campañas de

vacunación. Los datos de seguridad después de regímenes heterólogo de vacunas ARNm se están investigando para determinar si existe un mayor riesgo de miocarditis.

Se puede considerar la administración de una vacuna basada en un vector adenoviral como segunda dosis después de una vacuna de ARNm si hay problemas con la disponibilidad de vacunas de ARNm pero, según los limitados datos disponibles, podría ser una estrategia menos ventajosa desde un punto de vista inmunológico que la secuencia contraria.

Los datos de protección a largo plazo después de la vacunación primaria heteróloga u homóloga son limitados, pero algunos estudios sugieren una disminución de la protección contra la enfermedad grave a partir de los seis meses posteriores a la vacunación heteróloga. Algunos de estos estudios muestran también que la disminución de la eficacia es mayor y más rápida para Vaxzevria que para otros regímenes y que la disminución es, en general, más rápida entre las personas mayores frágiles y las personas con comorbilidades.

Se necesitan más estudios para investigar el uso de regímenes heterólogos en individuos inmunosuprimidos.

Consideraciones sobre la vacunación heteróloga de refuerzo

La evidencia disponible hasta ahora con las vacunas autorizadas indica que una dosis de refuerzo heteróloga parece igual o mejor en términos de respuesta inmune que una dosis de refuerzo homóloga. Entre las combinaciones, el refuerzo con una vacuna de ARNm después de una vacunación primaria con vacunas basadas en vectores virales es más inmunogénico que a la inversa. Además, el perfil de seguridad de las combinaciones de refuerzo heterólogas y homólogas sigue siendo comparable según los datos disponibles.

Por tanto, la estrategia de vacunación de refuerzo heteróloga es una alternativa, por ejemplo, para mejorar la protección que se consigue con algunas vacunas o para permitir mayor flexibilidad en caso de problemas de aceptación de la vacuna, suministro o disponibilidad. A pesar de que las recomendaciones actuales son administrar la dosis de refuerzo preferiblemente después de seis meses, los datos actualmente disponibles respaldan la administración segura y eficaz de una dosis de recuerdo tan pronto como a los tres meses de la finalización de la vacunación primaria si desde una perspectiva de salud pública fuera deseable.

Los datos de seguridad son limitados pero tranquilizadores con respecto a la reactogenicidad a corto plazo para cualquier combinación de refuerzo. Una dosis de refuerzo heteróloga de vacunas basadas en vectores virales o Spikevax tiende a producir más eventos adversos relacionados con la reactogenicidad local o sistémica. Los estudios observacionales a gran escala que se llevan a cabo proporcionarán evidencia adicional con respecto a la aparición de eventos adversos raros, como la miocarditis, tanto con pautas de refuerzo homólogas o heterólogas.

Si bien se esperaría que una mayor respuesta inmune se traduzca en una mayor protección contra la infección y el desarrollo de enfermedad, incluso frente a diferentes variantes de preocupación, dada la ausencia de variables subrogadas bien establecidas de protección, no se puede definir con precisión en este momento hasta qué punto tal mejora de la inmunogenicidad se traduciría en una eficacia mayor. Sin embargo, los datos de efectividad que se van conociendo muestran una mayor protección contra la enfermedad sintomática después de un refuerzo heterólogo con una vacuna de ARNm durante la propagación de la variante delta.

La administración de dosis de refuerzo, ya sean homólogas o heterólogas, debe tener en cuenta la disminución de la protección a lo largo del tiempo y el intervalo óptimo para una respuesta inmunitaria eficaz.

Otras medidas de protección

La EMA y el ECDC llaman la atención sobre el hecho de que, incluso en personas vacunadas, hay otras medidas —como el

distanciamiento social, una ventilación adecuada en espacios cerrados, el mantenimiento de las medidas de higiene respiratoria y de manos, el uso adecuado de mascarillas y quedarse en casa cuando uno está enfermo – que siguen siendo un pilar importante de nuestra respuesta a la covid-19, especialmente en un momento en el que variantes como la delta siguen extendiéndose o surgen nuevas como ómicron.

Si bien las vacunas son muy importantes para prevenir la hospitalización y la mortalidad, y hasta ahora han ofrecido protección contra todas las variantes, no pueden prevenir la enfermedad en todos los casos. Para evitar un resurgimiento de casos, la EMA y el ECDC instan a la ciudadanía a seguir los consejos a nivel nacional y europeo para protegerse a sí mismos y a la comunidad en general.

Actualización de las terapias farmacológicas para covid-19

Fundación FEMEBA, Proyecto DIME, Universidad Nacional de Colombia http://www.provectodime.info/apex/f?p=355:21:0::::P21 ID PUBLICACION:1662

Las vacunas covid-19 han sido el foco de atención durante el 2021, no solo por su beneficio para el control de la pandemia, también por los vacíos de información y debates que se han generado alrededor de sus usos y aprobaciones. Sin embargo, sigue en curso la investigación clínica farmacológica de medicamentos y otras alternativas terapéuticas para tratar a quienes, aún vacunados, están en riesgo de contraer covid-19 sintomático o grave, o para tratar a quienes por diferentes motivos no desean o no han podido acceder a la inmunización. El

presente boletín es una actualización de aquellas terapias farmacológicas que durante los últimos meses han publicado resultados prometedores. Estas terapias farmacológicas corresponden a dos grandes grupos: los anticuerpos monoclonales y nuevos antivirales.

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

Controversias actuales alrededor de las vacunas contra SARS-CoV-2: efectividad, dosis diferidas, esquemas heterólogos y tercera dosis

Fundación Femeba La Folia Doc 2021; 24(2)

https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/controversias-actuales-alrededor-de-las-vacunas-contra-sars-cov-2-efectividad-dosis-diferidas-esquemas-heterologos-y-tercera-dosis-49492

Frente a las limitaciones en la disponibilidad de vacunas, se han buscado alternativas para optimizar la eficacia poblacional de las intervenciones, como aumentar el intervalo entre las dosis para lograr una mayor cobertura con la primera antes de completar los esquemas iniciados. También se ha planteado la posibilidad de usar una segunda dosis de otra vacuna, cuando no hay disponibilidad de la vacuna inicial o la misma ha generado reacciones adversas graves.

El descenso a lo largo de los meses del título de anticuerpos inducidos por la vacuna ha llevado a la propuesta de reforzar la protección individual administrando una tercera dosis; algunos la conciben como limitada a las poblaciones de alto riesgo y otros sugieren un uso más extendido.

Por último, la permanente aparición de nuevas mutaciones del virus agrega la incógnita de cuál será el grado de protección de las vacunas existentes frente a las diferentes variantes clasificadas como preocupantes.

Esta FoliaDOC pretende recorrer el estado actual de estas controversias. Aunque la velocidad de las novedades puede volver obsoletos los datos presentados en un plazo breve, se espera que las herramientas de análisis que se presentan permitan a los lectores evaluar mejor los resultados de la investigación futura.

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

Actualización sobre el coronavirus (covid-19): La FDA limita el uso de ciertos anticuerpos monoclonales para tratar el covid-19 debido a la variante ómicron

FDA. 24 de enero de 2022

 $\frac{https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-limita-el-uso-de-ciertos-anticuerpos-monoclonales$

Resumido por Salud y Fármacos

En vista de la información y los datos disponibles más recientes, la FDA modificó hoy las autorizaciones de dos tratamientos con anticuerpos monoclonales - bamlanivimab y etesevimab (administrados conjuntamente) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), para limitar su uso a sólo cuando sea probable que el paciente haya estado infectado o expuesto a una variante susceptible a estos tratamientos.

Debido a que los datos muestran que es muy poco probable que estos tratamientos sean activos contra la variante ómicron, la cual está circulando con una frecuencia muy alta en todo EE UU, estos tratamientos no están autorizados para su uso en ningún estado, territorio o jurisdicción de los EE UU en este momento. En el futuro, si es probable que los pacientes de determinadas regiones geográficas estén infectados o expuestos a una variante que sea susceptible a estos tratamientos, el uso de estos tratamientos podría autorizarse en estas regiones.

Los anticuerpos monoclonales son proteínas fabricadas en el laboratorio que imitan la capacidad del sistema inmunológico para luchar contra patógenos dañinos como los virus, como el SARS-CoV-2. Y al igual que otros organismos infecciosos, el SARS-CoV-2 puede mutar con el tiempo, lo que hace que ciertos tratamientos no funcionen contra determinadas variantes, como

ómicron. Este es el caso de estos dos tratamientos para los que realizamos cambios hoy.

Según los datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, se estima que la variante ómicron del SARS-CoV-2 representa más del 99% de los casos en los Estados Unidos. Por lo tanto, es muy poco probable que los pacientes con covid-19 que buscan atención en los EE.UU. en este momento estén infectados con una variante distinta a ómicron, y no se autoriza el uso de estos tratamientos en este momento. Esto evita exponer a los pacientes a efectos secundarios, como reacciones en el lugar de la inyección o reacciones alérgicas, que pueden ser potencialmente graves, de agentes de tratamiento específicos que no se espera que proporcionen beneficios a los pacientes que han sido infectados o expuestos a la variante omicron.

El Panel de Pautas de Tratamiento para el covid-19 de los NIH, un panel independiente de expertos nacionales, recomendó recientemente no utilizar bamlanivimab y etesevimab (administrados conjuntamente) ni REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) debido a la marcada reducción de actividad contra la variante ómicron y a que las pruebas en tiempo real para identificar las variantes raras, que no son ómicron, no están disponibles de forma rutinaria.

Según los expertos, los beneficios de la vacuna covid-19 se han exagerado

(COVID-19 vaccine benefits exaggerated, say experts)

Maryanne Demasi, 11 de noviembre de 2021

https://maryannedemasi.com/publications/f/covid-19-vaccine-benefits-exaggerated-say-experts

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: transparencia, integridad de la ciencia, AstraZeneca, medicina basada en la evidencia, razón de riesgo relativo, RRR, ARR, diferencias en riesgo absoluto, Doshi, CDC, Pfizer, autoridades de salud, beneficios exagerados, comportamiento industria, Ioannidis, analfabetismo estadístico, comunicación al público

En febrero, el ministro federal de Sanidad, Greg Hunt, se jactó de que en los primeros análisis de los ensayos de fase III, la vacuna covid-19 de AstraZeneca "protegía al 100%" de la muerte [1]. El director general de AstraZeneca lo repitió y los principales medios de comunicación se hicieron eco de ello de forma acrítica; parecía un logro impresionante [2].

Sin embargo, el estudio publicado en The Lancet reveló una imagen más matizada [3]. En el ensayo que inscribió a 23.848 sujetos del Reino Unido, Brasil y Sudáfrica, hubo una muerte en el grupo placebo y ninguna en el grupo vacunado. Una muerte menos de un total de una, de hecho, fue una reducción relativa del 100%, pero la reducción absoluta fue del 0,01%. (1/11,724 - 0/12,021)

Asimismo, en febrero, la directora de los CDC, Rochelle Walensky, fue coautora de una publicación en JAMA [4], en la

que se afirmaba de forma inequívoca: "Los ensayos clínicos han demostrado que las vacunas autorizadas en EE UU son muy eficaces contra la infección por covid-19, los casos de covid grave y la muerte".

Sin embargo, hasta ese momento se habían registrado muy pocas muertes en los ensayos controlados para llegar a tal conclusión. Tras seis meses de seguimiento, en el ensayo ciego de Pfizer detectaron 15 muertes en el grupo que recibió la vacuna y 14 muertes en el grupo placebo (ver tabla S4) [5].

La semana pasada, en una mesa redonda celebrada en el Capitolio de los Estados Unidos, el profesor Peter Doshi, editor asociado de BMJ, expresó su preocupación por las declaraciones de la directora de los CDC [6].

"Los ensayos no mostraron una reducción de las muertes, ni siquiera en el caso de las muertes por covid. La evidencia era endeble", afirmó el profesor Doshi. "Quienes afirmaron que los ensayos mostraban que las vacunas eran muy eficaces para salvar vidas se equivocaron. Los ensayos no lo demostraron". El profesor Doshi no criticó a las vacunas, sino la forma en que las

autoridades habían presentado los datos de los ensayos al público.

Reported Cause of Death ^a	BNT162b2 (N=21,926) n	Placebo (N=21,921) n
Deaths	15	14
Acute respiratory failure	0	1
Aortic rupture	0	1
Arteriosclerosis	2	0
Biliary cancer metastatic	0	1
COVID-19	0	2
COVID-19 pneumonia	1	0
Cardiac arrest	4	1
Cardiac failure congestive	1	0
Cardiorespiratory arrest	1	1
Chronic obstructive pulmonary disease	1	0
Death	0	1
Dementia	0	1
Emphysematous cholecystitis	1	0
Hemorrhagic stroke	0	1
Hypertensive heart disease	1	0
Lung cancer metastatic	1	0
Metastases to liver	0	1
Missing	0	1
Multiple organ dysfunction syndrome	0	2
Myocardial infarction	0	2
Overdose	0	1
Pneumonia	0	2
Sepsis	1	0
Septic shock	1	0
Shigella sepsis	1	0
Unevaluable event	1	0

Table S4 | Causes of Death from Dose 1 to Unblinding (Safety Population, ≥16 Years Old). a. Multiple causes of death could be reported for each participant. There were no deaths among 12–15-year-old participants.

NOTE: In the open label phase, another 5 deaths occurred in the vaccine group (2 were in the original placebo group but swapped to the vaccine group after unblinding).

Los fabricantes de vacunas iniciaron todos los anuncios públicos sobre las vacunas a través de comunicados de prensa escritos muy cuidadosamente, y esto moldeó significativamente el discurso público, generando altas expectativas.

Por ejemplo, Pfizer publicó un comunicado de prensa en el que afirmaba que la vacuna era "95% efectiva contra el covid-19" [7]. Varias semanas después, los resultados reales del ensayo se publicaron en el New England Journal of Medicine [8].

- En el grupo que recibió la vacuna, 8 de 18.198 personas tuvieron síntomas de covid-19 (0,04%)
- En el grupo placebo, 162 de 18.325 personas tuvieron síntomas de covid-19 (0,88%)

La vacuna redujo el riesgo inicial del 0,88% al 0,04% después de dos meses. Es decir, una "reducción del riesgo relativo (RRR) del 95%, pero una reducción del riesgo absoluto (ARR) del 0,84%.

Por lo tanto, si el riesgo inicial de covid-19 es muy bajo (como lo es para la mayoría de las personas menores de 50 años), una reducción del riesgo del 100% es trivial.

Un editorial en The Lancet comparó la RRR de cada vacuna con la ARR [9]:

Vacuna	Reducción del riesgo relative (RRR)	Reducción del riesgo absoluto (ARR)
Pfizer	95%	0,84%
Moderna	91%	1,2%
AstraZeneca	67%	1,3%

Es interesante observar que, al citar los daños de la vacuna, las autoridades utilizan el porcentaje más pequeño, ARR, presumiblemente para minimizar la preocupación del público por los eventos adversos. Si las autoridades utilizan medidas distintas para transmitir los daños y los beneficios de una terapia médica, están engañando al público.

¿Exagerar los beneficios?

Está bien establecido que sólo citar la RRR sin citar la ARR, puede inflar o exagerar el tamaño del efecto de una intervención y su importancia clínica, así como aumentar la predisposición de la gente a recibir el tratamiento [10].

Gerd Gigerenzer, director del Centro Harding para la Alfabetización del Riesgo del Instituto Max Planck, lo ha calificado como el primer "pecado" contra la comunicación transparente [11]. Dice que puede utilizarse como "una táctica deliberada para manipular o persuadir a la gente. Muchos médicos, pacientes, periodistas de la salud y políticos no entienden las estadísticas de salud. Este analfabetismo estadístico colectivo ha tenido graves consecuencias para la salud".

John Ioannidis, profesor de la Universidad de Stanford y el médico científico más citado, está de acuerdo. "Según mi experiencia, el analfabetismo está muy extendido", afirma el profesor Ioannidis. "Esto no ocurre sólo con las vacunas. Durante muchas décadas, la RRR ha sido la forma más frecuente de comunicar los resultados de los ensayos clínicos. Casi siempre, la RRR logra que el producto parezca más efectivo que la reducción absoluta de riesgo".

Cuando se le preguntó si estaba justificado engañar al público sobre los beneficios de la vacuna para fomentar su adopción, el profesor Ioannidis rechazó la idea. "No veo cómo se puede aumentar el consumo utilizando información engañosa. Estoy a favor de aumentar el consumo, pero para ello hay que utilizar información completa, pues de lo contrario, tarde o temprano, la información incompleta dará lugar a malentendidos y será contraproducente", afirma Ioannidis.

Es probable que la forma en que las autoridades han comunicado el riesgo al público haya engañado y distorsionado la percepción del público sobre los beneficios de la vacuna y haya restado importancia a los daños.

Esto, en esencia, es una violación de las obligaciones éticas y legales del consentimiento informado.

Referencias

- Ministers Department of Health. Second COVID-19 vaccine now in use in Australia, 7 e marzo de 2021 https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-greg-hunt-mp/media/second-covid-19-vaccine-now-in-use-in-australia
- Brook S. 'Australia is my country': AstraZeneca chief pushed for local vaccine production, The Sidney Morning Herald, 5 de marzo de 2021https://www.smh.com.au/business/companies/australia-is-my-country-astrazeneca-chief-pushed-for-local-vaccine-production-20210305-p577z2.html
- 3. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA et al., Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2021 Jan 9;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. Epub 2020 Dec 8. Erratum in: Lancet. 2021 Jan 9;397(10269):98. PMID: 33306989; PMCID: PMC7723445.
- Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. SARS-CoV-2 Variants of Concern in the United States—Challenges and Opportunities. JAMA. 2021;325(11):1037–1038. doi:10.1001/jama.2021.2294
- Thomas SJ et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. N Engl J Med 2021; 385:1761-1773 DOI: 10.1056/NEJMoa2110345
- Sen. Johnson Expert Panel on Federal Vaccine Mandates. Rumble, 1 de noviembre de 2021
- Pfizer. Pfizer and BioNTech Conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints, 18 de noviembre de 2020 https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine
- Polack FP et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020; 383:2603-2615 DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
- 9. Oriallo P et al. COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness—the elephant (not) in the room. The Lancet, publicado el 20 de abril de 2021, DOI:https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00069-0
- 10. Visschers, V.H.M., Meertens, R.M., Passchier, W.W.F. and De Vries, N.N.K. (2009), Probability Information in Risk Communication: A Review of the Research Literature. Risk Analysis, 29: 267-287. https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2008.01137.x
- Gigerenzer G, Wegwarth O, Feufel M. Misleading communication of risk. BMJ. 2010 Oct 12;341:c4830. doi: 10.1136/bmj.c4830. PMID: 20940219.

Advierten sobre potenciales riesgos del uso de la píldora de Merck contra el covid en embarazadas

Benjamin Mueller

The New York Times, 16 de diciembre de 2021 Traducido por la Academia de Ciencias Médicas de Santa Fe

https://acacimesfe.org/noticias/advierten-sobre-potenciales-riesgos-del-uso-de-la-pildora-de-merck-en-embarazadas/

La pastilla contra el Covid de laboratorios Merck alentó la esperanza de que pueda se pueda convertir en una nueva opción de tratamiento para quienes tienen alto riesgo de desarrollar cuadros graves de la enfermedad, en tiempos en que la variante ómicron impulsa un auge de casos, incluso en los países de Europa con altas tasas de vacunación.

Pero dos semanas después de que el comité de expertos de la FDA recomendara por escaso margen autorizar la droga — conocida como molnupiravir—, la FDA sigue evaluando la solicitud de aprobación del laboratorio Merck. Y una de las principales dudas que enfrentan los reguladores es si el medicamento, al generar caos en los genes del virus, no puede también provocar mutaciones en el ADN humano.

Los científicos están especialmente preocupados por las mujeres embarazadas, porque el molnupiravir podría afectar la división celular del feto en gestación y provocar, en teoría, defectos de nacimiento. Esa misma inquietud manifestaron los expertos del comité científico de la FDA en su audiencia pública del 30 de noviembre pasado.

"¿Queremos reducir en un 30% el riesgo para la madre, mientras exponemos al embrión y al feto a un peligro mucho mayor por exposición a este medicamento?", se preguntó en esa reunión el doctor James Hildreth, presidente de la Escuela de Medicina Meharry, de Tennessee. "Yo digo que no, y bajo ninguna circunstancia le recomendaría a una embarazada que tome este medicamento".

Los asesores de la FDA también advirtieron que ese riesgo puede extenderse a otro tipo de pacientes, como los hombres que quieren ser padres, aunque se trata de un riesgo poco estudiado, y los laboratorios Merck dice que sus propios ensayos no han arrojado ninguna evidencia de que el medicamento cause mutaciones en el ADN.

El punto crucial es que el molnupiravir parece funcionar contra la variante ómicron. Pero algunos científicos y reguladores de Europa dicen que es menos efectivo que otros tratamientos: la nueva droga ha demostrado que si se administra dentro de los primeros cinco días desde la aparición de los síntomas, reduce el riesgo de internación y de muerte en un 30%.

Esto saben los científicos sobre el funcionamiento del molnupiravir y los posibles riesgos que entraña.

¿Cómo funciona el molnupiravir?

Cuando es procesado por el cuerpo, el medicamento crea compuestos que se parecen mucho a uno de los componentes básicos del ARN viral, el material genético dentro del coronavirus.

Eso genera desbarajustes en la replicación del coronavirus: cuando el virus ingresa a una célula del cuerpo y comienza a replicarse, el compuesto farmacológico puede filtrarse dentro del ARN del virus e insertar suficientes "errores" que hacen inviable su supervivencia.

"Lo que hace el molnupiravir es disfrazarse", dice Elizabeth Campbell, experta en biología estructural de la Universidad Rockefeller, que estudia el efecto de los antivirales contra el coronavirus. "La droga propaga errores, que luego se transmiten por todo el genoma viral".

Esa acumulación de errores hace que el virus finalmente detenga su avance, explica Campbell. Eso ayuda al cuerpo a combatir la infección y a salvar eventualmente la vida del paciente.

El problema es que el mismo compuesto que interfiere en la replicación del material genético del virus también puede transformarse en uno que se asemeje a los bloques de construcción del ADN. A algunos científicos les preocupa que pueda causar errores en el ADN del propio paciente o en el de un feto en gestación.

"Cuando las células se replican, eso implica que están captando una versión de uno de los bloques de construcción del ADN derivados del molnupiravir y lo están incorporando", dice Campbell.

¿Qué tan grave es ese problema?

Un equipo de investigadores de la Universidad de Carolina del Norte estudió el uso de molnupiravir en células aisladas de hámster durante 32 días y descubrió que el fármaco inducía mutaciones en el ADN.

Esas mutaciones podrían "contribuir al desarrollo del cáncer o causar defectos congénitos, ya sea en el feto en gestación o por su incorporación a las células precursoras de los espermatozoides", señalaron los autores de ese estudio.

El fármaco apunta solo a las células en proceso de división, que en el cuerpo de los adultos son relativamente escasas, o sea que el riesgo es mucho menor que con otros así llamados "mutágenos", como la radiación, que tienen capacidad de dañar el ADN de todo tipo de células.

De todos modos, el doctor Ronald Swanstrom, investigador del VIH de la Universidad de Carolina del Norte que colaboró en el estudio con células de hámster, dice que en los huesos y en las paredes del intestino de los adultos, por ejemplo, hay suficientes células en división como para preocuparse por los efectos del molnupiravir. Y agrega que los hombres producen espermatozoides por división de manera constante, y que estos podrían incorporar mutaciones.

"No creo que nadie sepa lo que realmente implica esa dosis para los humanos", dijo Swanstrom. "Tal vez no tenga importancia, pero nadie lo puede asegurar."

En una carta donde refutan las conclusiones de este especialista, los científicos de Merck dijeron que las células de hámster fueron expuestas al fármaco durante mucho más tiempo que los pacientes con Covid. La empresa dijo que probó el medicamento en roedores y no encontró mutaciones en su ADN, un fenómeno conocido como "mutagenicidad".

"Evaluamos que esta molécula tiene un riesgo muy bajo de mutagenicidad", dijo el doctor Roy Baynes, director médico de Merck. "El paciente usa el medicamento durante solo cinco días y el objetivo es erradicar el virus rápidamente. No se trata de un tratamiento a largo plazo".

Brianne Barker, bióloga de la Universidad de Drew, indica que Merck debería publicar sus datos de estudios en roedores, pero que efectivamente la brevedad del tratamiento reduce los riesgos. Además, señala que las células de hámster aisladas "son diferentes de las células que se encuentran en el organismo", y eso hace difícil saber qué tan graves serían los efectos para las personas.

¿Cuáles son los riesgos durante el embarazo?

Las células del feto se dividen constantemente y a gran velocidad, lo que aumenta el riesgo de mutaciones. Como resultado, Merck excluyó de su ensayo clínico a las mujeres embarazadas y en período de lactancia, así como a las mujeres con probabilidades de quedar embarazadas.

"El desarrollo humano dentro del útero es una secuencia de eventos absolutamente asombrosa", dice el doctor John Mellors, especialista en enfermedades infecciosas del Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh. "Si empezamos a juguetear con eso de cualquier manera, podemos terminar con un desastre."

Mellors señala que Merck ya había informado que altas dosis del fármaco en ratas preñadas podían causar anomalías congénitas o la muerte del feto.

En Gran Bretaña, la indicación de las autoridades sanitarias es que la píldora de Merck no debe administrarse a mujeres embarazadas o que están amamantando. También recomendaron que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas usen anticonceptivos mientras toman el medicamento y durante los cuatro días posteriores.

"Si estuviera embarazada, no lo tomaría", dice Campbell. "Es más, me atrevería a decir que tampoco se lo daría a un niño, a un adolescente, ni a nadie cuyas células todavía se estén dividiendo y diferenciando a un ritmo elevado."

Los científicos dicen que otras píldoras antivirales nos "pueden enseñar a administrar el molnupiravir sin riesgos. Antes del descubrimiento de los potentes medicamentos contra la hepatitis C de los últimos años, los médicos solían usar una pastilla conocida como ribavirina como parte de la terapia combinada para tratar esa enfermedad.

La FDA advierte que no se debe administrar ribavirina a mujeres embarazadas ni a sus parejas hombres, y que se debe evitar el embarazo durante el tratamiento y los meses posteriores.

"Si te detenés a leer el prospecto, por supuesto que lo pensás dos veces", dice el doctor Ashwin Balagopal, investigador de la Universidad Johns Hopkins, que ha tratado a pacientes con hepatitis C con ribavirina y ahora dirige un estudio con el molnupiravir. "Pero tuvimos mucho cuidado con la forma de administración, y decidimos hacer los ensayos de todos modos".

¿Cómo sopesar los riesgos y los beneficios del nuevo fármaco?

Está previsto que en un par de semanas el Laboratorios Pfizer reciba luz verde del gobierno norteamericano para la distribución de su propia píldora contra el Covid, que parece ser más eficaz que la de Merck y no conlleva el riesgo de mutagénesis en humanos.

El problema es que el molnupiravir estará mucho más disponible que el medicamento de Pfizer en los próximos meses, cuando el país podría enfrentar un nuevo auge de casos causados por la variante ómicron.

"Hay que hacer lo mejor que se puede con lo que tenemos ahora", dice Balagopal.

Los científicos dicen que para las personas mayores o con afecciones que las hacen más vulnerables a un cuadro grave de Covid-19, los beneficios del medicamento podrían superar los riesgos.

"En personas con altas probabilidad de enfermar gravemente de Covid, ese peligro puede ser más alto que el riesgo de mutagénesis", señala Baker. "Mientras que una persona joven que planea tener hijos, o una mujer embarazada, probablemente deban recurrir a otro medicamento."

¿Entonces?

Los científicos han reclamado a Merck que publique los resultados completos de sus estudios en roedores, donde estudiaron los riesgos de mutagénesis.

Varios expertos también reclaman que los investigadores hagan un seguimiento a largo plazo de las personas que reciben molnupiravir. Esos datos podrían indicar si las personas que toman el medicamento desarrollan cáncer o tienen hijos con defectos congénitos en tasas más altas al promedio.

Los ejecutivos de Merck le aseguraron a la FDA que la empresa aplicará un programa de vigilancia para controlar a las mujeres que toman molnupiravir durante el embarazo. (Aunque el medicamento no está formalmente autorizado para este grupo, algunas mujeres podrían tomar el medicamento sin saber que están embarazadas).

Los científicos señalan que si bien la vacunación es la forma más segura y efectiva de reducir el riesgo de Covid, las pastillas antivirales seguirán siendo una herramienta importante para abordar las próximas etapas de la pandemia.

También hay mucho en juego para las eventuales epidemias futuras. El molnupiravir tiene el potencial de actuar contra varios otros virus, como el del SARS y la gripe estacional.

"Podríamos usar esto contra la próxima epidemia desde el primer día", dice Swanstrom. "Al menos deberíamos estudiar los usos de este medicamento a largo plazo."

Advierten de graves efectos de la píldora de Pfizer

José A. Chozas *As.com*, 28 de diciembre de 2021

https://as.com/diarioas/2021/12/28/actualidad/1640685201 098643.html

Paxlovid, la pastilla de la farmacéutica Pfizer aprobada como tratamiento contra el covid, tiene una serie de contradicciones al combinarla con otros medicamentos.

Paxlovid, el nombre comercial que Pfizer le ha dado a la píldora que ha desarrollado contra el covid, fue aprobada el pasado miércoles 22 de diciembre. No obstante, las autoridades advierten de los graves efectos que podría causar si se combina con otros medicamentos como las estatinas (un tratamiento para el colesterol), algunos anticoagulantes o determinados antidepresivos.

Esta píldora, que solo podrá adquirirse bajo receta médica, sirve para tratar casos severos o moderados de covid en mayores de 12

años, y solo puede usarse dentro de los cinco primeros días de síntomas. Este fármaco está conformado por la combinación de dos pastillas: una de ritonavir, que se utiliza como estimulante en tratamientos contra el VIH, y una del antiviral nirmatrelvir.

El ritonavir elimina una enzima hepática clave denominada CYP3A, que metaboliza muchos medicamentos, entre ellos el nirmatrelvir. Así, se retarda la degradación del antiviral activo en el cuerpo y ayuda a que permanezcan más tiempo en un nivel terapéutico. Sin embargo, de la misma manera que beneficia en este caso, el ritonavir puede traer complicaciones con otros fármacos.

Reacciones "manejables"

"Cuando Paxlovid se combina con otros medicamentos que también son metabolizados por el citocromo CYP3A, la principal preocupación es que el ritonavir pueda aumentar los medicamentos coadministrados a niveles tóxicos", según ha informado el medio estadounidense NBC News. Estos medicamentos son usados en su mayoría por personas en riesgo de sufrir covid grave, como pueden ser anticoagulantes, antiepilépticos, para la arritmia, la tensión y el colesterol altos, la depresión, la ansiedad, tratamientos inmunosupresores contra el VIH, contra el cáncer y contra la disfunción eréctil, etc.

Todos estos fármacos y otros tantos, que podrían provocar efectos adversos combinados con ritonavir, se encuentran indicados en la ficha técnica de Paxlovid, en su apartado 7. No obstante, los expertos afirman que muchas de estas reacciones entre medicaciones son "manejables" e insisten en que Paxlovid supone un "gran avance" en la lucha contra el covid, según 20minutos.

Nota de Salud y Fármacos: los médicos que prescriban Paxlovid deben monitorear de cerca a sus pacientes durante el tratamiento y durante unos días después de haberlo concluido. Los efectos secundarios pueden aparecer hasta 10 días después de haber recibido la primera dosis. Se debe interrumpir el tratamiento con lovastatina o simvastatina al menos 12 horas antes de iniciar tratamiento con Paxlovid, de lo contrario el paciente puede experimentar fuertes dolores musculares.

El Institute for Safe Medication Practices (ISMP) recomienda que los profesionales de la salud verifiquen la función renal de los pacientes y a aquellos que tengan una insuficiencia renal moderada les prescriban y dispensen una dosis reducida (dos pastillas por dosis en lugar de las tres pastillas que se prescriben al resto de los pacientes). Además, Paxlovid está contraindicado con fármacos altamente dependientes del citocromo P450 3A (CYP3A) para su eliminación y cuyas concentraciones elevadas se asocian a reacciones graves y/o potencialmente mortales:

- el antagonista del adrenorreceptor alfa1 alfuzosina;
- los analgésicos petidina (meperidina), piroxicam y propoxifeno
- el antianginoso ranolazina
- los antiarrítmicos amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona y quinidina
- el agente antigotoso colchicina
- los antipsicóticos lurasidona, pimozida y clozapina

- los derivados del cornezuelo dihidroergotamina, ergotamina y metilergonovina
- los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, lovastatina y simvastatina
- el inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, sildenafilo (Revatio), cuando se utiliza para la hipertensión arterial pulmonar; y
- los sedantes/hipnóticos triazolam y midazolam oral.

Está contraindicado combinar Paxlovid con fármacos que son potentes inductores del CYP3A, en los que una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir o ritonavir se puede asociar con la posibilidad de pérdida de respuesta virológica y una posible resistencia. Paxlovid no puede iniciarse inmediatamente después de la interrupción de cualquiera de los siguientes medicamentos debido al retraso en la compensación del inductor del CYP3A que se acaba de interrumpir/

- el agente anticanceroso apalutamida (Erleada, Janssen);
- los anticonvulsivos carbamazepina, fenobarbital y fenitoína
- el antimicrobiano rifampicina; y
- la hierba de San Juan (Hypericum perforatum).

Nirmatrelvir está diseñado para bloquear la actividad de la proteasa 3CL del SRAS-CoV-2, una enzima que el coronavirus necesita para replicarse. La coadministración con una dosis baja de ritonavir ayuda a ralentizar el metabolismo del nirmatrelvir para que permanezca activo en el organismo durante más tiempo, en concentraciones más altas para ayudar a combatir el virus.

El Paxlovid se autorizó en base a los resultados de un estudio con de 2.246 adultos, el ensayo de fase 2/3 EPIC-HR (Evaluación de la Inhibición de la Proteasa para la covid-19 en Pacientes de Alto Riesgo). Los pacientes adultos con covid-19 no hospitalizados y de alto riesgo que recibieron Paxlovid dentro de los tres días siguientes al inicio de los síntomas tuvieron un riesgo de hospitalización y muerte por cualquier causa 89% inferior que los pacientes en el gripo placebo.

Puede leer más información sobre este tema en este enlace ISMP Warns About Possible Safety Issues With Newly Authorized Paxlovid, *Pharmacy Practice News*, 6 de enero de 2022 https://www.pharmacypracticenews.com/Covid-19/Article/01-22/ISMP-Warns-About-Possible-Safety-Issues-With-Newly-Authorized-Paxlovid/65779

Innovación

La OMS recomienda una innovadora vacuna antipalúdica para los niños en riesgo

OMS, Comunicado de prensa 6 de octubre de 2021

https://www.who.int/es/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk

La histórica recomendación de la vacuna RTS,S/AS01 puede revitalizar la lucha contra esta enfermedad

La Organización Mundial de la Salud (OMS), basándose en los resultados de un programa experimental en curso con el que se ha vacunado a más de 800 000 niños en Ghana, Kenya y Malawi desde 2019, recomienda la administración generalizada de la vacuna antipalúdica RTS,S/AS01 (vacuna RTS,S) a la población

infantil del África Subsahariana y de otras regiones donde la transmisión de Plasmodium falciparum sea moderada o alta.

El Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la OMS, ha señalado: «Nos encontramos ante un momento histórico. La tan esperada vacuna antipalúdica infantil representa un gran salto adelante para la ciencia, la salud de los niños y la lucha contra esta enfermedad. Al añadirla a las herramientas ya

disponibles para prevenir el paludismo, podremos salvar la vida de decenas de miles de niños cada año».

El paludismo (o malaria) continúa siendo la primera causa de enfermedad y muerte infantiles en el África Subsahariana y, cada año, se lleva la vida de más de 260 000 niños africanos menores de cinco años.

En los últimos años, la OMS y sus asociados han ido informando de que se ha producido un estancamiento en la lucha contra esta enfermedad letal.

El Dr. Matshidiso Moeti, Director de la Oficina Regional de la OMS para África, señaló: «Durante décadas, el paludismo ha azotado el África Subsahariana, causando un enorme sufrimiento a las personas. Hace mucho tiempo que esperábamos disponer de una vacuna antipalúdica eficaz y, por primera vez, se recomienda el uso generalizado de una vacuna. La recomendación que se hace hoy infunde un rayo de esperanza al continente más afectado por la enfermedad, y esperamos proteger del paludismo a muchos más niños, que podrán crecer con salud hasta la edad adulta».

Recomendación por la OMS relativa a la vacuna antipalúdica RTS.S

Basándose en el dictamen de dos de sus organismos consultivos a nivel mundial, uno en materia de inmunización y otro de paludismo:

En el contexto de la lucha antipalúdica integral, la OMS recomienda administrar la vacuna RTS,S/AS01 para prevenir el paludismo por P. falciparum a los niños de las regiones donde la transmisión sea moderada o alta, según defina la propia OMS. La vacuna RTS,S/AS01 se debe administrar con una pauta de cuatro dosis a los niños a partir de cinco meses de edad para reducir la enfermedad y la carga de morbimortalidad del paludismo.

Resumen de las principales conclusiones tras la administración experimental de la vacuna

La presente recomendación se basa en los datos y los conocimientos adquiridos durante los dos años en que se han desarrollado programas piloto de vacunación en establecimientos de salud infantil de tres países, bajo la dirección de los ministerios de salud de Ghana, Kenya y Malawi, de los que se han extraído las siguientes conclusiones:

- La introducción de la vacuna RTS,S es viable: se ha comprobado que la cobertura vacunal mediante distintas estrategias de inmunización sistemática es viable, mejora la salud y salva vidas. Ello se ha observado en el contexto de la pandemia de covid-19.
- Se atiende a los desatendidos: la vacuna RTS,S permite acceder a la prevención del paludismo de forma más equitativa:
 - De acuerdo con los datos del programa piloto, la vacuna se ha administrado, en los tres países, a más de dos terceras partes de los niños que no duermen bajo un mosquitero.
 - El uso en paralelo de las herramientas disponibles permite ofrecer al menos una intervención preventiva (mosquiteros

tratados con insecticidas o la vacuna) al 90% de los niños.

- Buen perfil de tolerabilidad: hasta la fecha se han administrado más de 2,3 millones de dosis en tres países africanos. La vacuna tiene un buen perfil de tolerabilidad.
- No reduce el uso de mosquiteros, la administración de otras vacunas infantiles y el recurso a la atención de salud ante los síntomas de fiebre: en las zonas donde se ha introducido la vacuna no se han observado reducciones en la utilización de mosquiteros tratados con insecticidas, la cobertura de otras vacunas infantiles y la solicitud de asistencia médica en caso de enfermedad febril.
- Efectos marcados de la vacunación infantil en situación real: se ha observado una disminución significativa (del 30%) de los casos graves y mortales de paludismo, incluso en las zonas donde se utilizan de forma generalizada mosquiteros tratados con insecticidas y se ofrece un acceso adecuado al diagnóstico y el tratamiento.
- Alta rentabilidad: de acuerdo con los estudios de modelización, la vacuna resulta rentable en las zonas donde la transmisión del paludismo es moderada o alta.

Los próximos pasos que se deben dar en relación con la vacuna antipalúdica recomendada por la OMS son, por parte del sector de la atención de salud en todo el mundo, la adopción de decisiones que permitan financiar su introducción más amplia y, en cuanto a las instancias decisorias de los países, su inclusión en las estrategias nacionales de lucha antipalúdica.

Financiación

La financiación del programa piloto se ha logrado gracias a una colaboración sin precedentes entre tres de los principales organismos mundiales en esta esfera: Gavi, la Alianza para las Vacunas; el Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria; y el Unitaid.

Nota para los redactores:

- La vacuna RTS,S actúa contra Plasmodium falciparum, el más mortífero de los parásitos causantes del paludismo en todo el mundo y el más prevalente en África.
- El Programa de Introducción de la Vacuna Antipalúdica está permitiendo obtener pruebas y adquirir experiencia sobre los efectos y la tolerabilidad de la vacuna RTS,S y sobre la viabilidad de la vacunación en zonas donde se llevan a cabo habitualmente campañas de inmunización.
- La introducción experimental de la vacuna antipalúdica está dirigida por los ministerios de salud de Ghana, Kenya y Malawi.
- El programa piloto se seguirá desarrollando en estos tres países con el fin de conocer las ventajas de añadir una cuarta dosis y de medir los efectos a largo plazo en la mortalidad infantil.
- La OMS coordina el Programa de Introducción de la Vacuna Antipalúdica, con ayuda de asociados nacionales e internacionales como PATH, el Unicef y GSK, que ha donado 10 millones de dosis vacunales para el programa.
- La vacuna antipalúdica RTS,S es el fruto de 30 años de trabajo de GSK en materia de investigación y desarrollo, gracias a una alianza con PATH y al apoyo de una red de centros africanos

de investigación.

• La Fundación Bill y Melinda Gates aportó financiación

catalítica entre 2011 y 2015, en la última etapa del desarrollo de la vacuna RTS.S.

Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración

Rev Prescrire 2021; 41 (449): 204-205

Traducido por Nazarena Galeano, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: apalutamida, enzalutamida, supervivencia general, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, GnRH, antígeno prostático específico, testosterona, antiandrógeno, Spartan, Prosper

Se alarga la supervivencia al agregar apalutamida o enzalutamida

Tras hacer el seguimiento durante un período más prolongado, un análisis de dos ensayos clínicos controlados con placebo – uno que evaluó *apalutamida* y otro que evaluó *enzalutamida* – demostró que, en pacientes con un riesgo alto de desarrollar metástasis del cáncer de próstata, la supervivencia se alargó aproximadamente un año cuando se agregó uno de estos medicamentos a la castración farmacológica o a la castración quirúrgica. A este beneficio clínico lo acompañaron efectos adversos graves o incluso mortales.

Algunas veces, se propone a los pacientes con cáncer de próstata no metastásico una terapia de privación androgénica mediante la orquiectomía (castración quirúrgica) o mediante la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (castración farmacológica). Cuando la concentración de los niveles séricos de antígeno prostático específico (APE, más conocido como PSA) en el paciente continúa incrementándose a pesar de que el nivel de testosterona sérica es muy bajo, se dice que el cáncer es resistente a la castración. Cuando el tiempo de duplicación del PSA sérico es menor o igual a 10 meses, se considera que el riesgo de desarrollar metástasis es alto. En estas situaciones, agregar apalutamida o enzalutamida (antiandrógenos no esteroideos) a la castración retrasó la aparición de metástasis en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo [1,2].

Los resultados del seguimiento de estos dos ensayos clínicos por períodos más extensos se divulgaron a finales del 2020. Tal como se planeó en el protocolo, tras un análisis realizado al comienzo del estudio se permitió que los pacientes en el grupo placebo (alrededor de un 19% de los pacientes en cada uno de estos estudios) recibieran el antiandrógeno que se estaba evaluando. Esto pudo reducir la diferencia en la mortalidad que se observó entre los dos grupos [3,4].

Apalutamida: alargó la supervivencia en 14 meses. A finales de 2020, los únicos resultados disponibles relacionados con *apalutamida* eran resúmenes de conferencias que daban muy poca información al respecto [3].

Este estudio ("Spartan") incluyó a 1.207 pacientes. Tras una mediana de seguimiento de al menos cuatro años, la supervivencia estimada fue de alrededor de 74 meses en el grupo de *apalutamida*, frente a 60 meses en el grupo placebo (p=0,016) [3].

Enzalutamida: alargó la supervivencia en 11 meses. El estudio "Prosper", que evaluó *enzalutamida*, incluyó a 1.401 pacientes

[4]. Tras una mediana de seguimiento de al menos cuatro años, la mortalidad en el grupo de *enzalutamida* fue de 31%, frente al 38% en el grupo placebo (p=0,001). El 33% de los pacientes en el grupo de *enzalutamida* recibió por lo menos un medicamento antineoplásico para frenar la progresión del cáncer (se retrasó en un promedio de 67 meses), frente al 65% en el grupo placebo (se retrasó en un promedio de 19 meses). No hubo una diferencia notable en la naturaleza del tratamiento con antineoplásicos que recibieron ambos grupos [4].

Efectos adversos de los antiandrógenos: en ocasiones, pueden causar la muerte. Los primeros datos obtenidos de los estudios Spartan y Prosper mostraron que el perfil de efectos adversos de *apalutamida* y *enzalutamida* por lo general era similar al de otros antiandrógenos no esteroideos, que pueden causar sofocos, ginecomastia, sensibilidad en el pecho, galactorrea, cáncer de mama, osteoporosis y fracturas, trastornos cardiovasculares y diabetes tipo 2 [1-3,5]. Se informaron casos de enfermedad pulmonar intersticial luego de que se comenzaran a comercializar *apalutamida* y *enzalutamida* (véase también: "Enzalutamida, apalutamida: enfermedad pulmonar intersticial") [6].

Durante el seguimiento más extenso en el estudio "Prosper", se detectó un evento adverso grave, posiblemente ligado al tratamiento, en el 40% de los pacientes en el grupo de *enzalutamida* (que, en el 5% de los casos, ocasionó la muerte), frente al 22% de los pacientes en el grupo placebo (que ocasionó la muerte en el 1% de los casos) [2,4].

En la práctica, para los pacientes con cáncer de próstata no metastásico, cuando la castración es insuficiente y el riesgo de metástasis es alto, agregar *apalutamida* o *enzalutamida* es una opción que se puede utilizar para retrasar la aparición de metástasis y alargar la supervivencia del paciente en alrededor de un año. Es crucial ofrecer la información necesaria a los pacientes y compartir con ellos el proceso de toma de decisiones, dado que los efectos adversos graves para estos antiandrógenos son frecuentes y en ocasiones pueden causar la muerte.

Referencias seleccionadas de la investigación de la literatura de Prescrire

- Prescrire Editorial Staff "Apalutamide Erleada". Non-metastatic prostate cancer: delayed appearance of metastases in case of castration resistant disease" *Prescrire Int* 2020; 29 (218): 201-203.
- Prescrire Editorial Staff "Enzalutamide Xtandio and non-metastatic, castration-resistant prostate cancer" *Prescrire Int* 2020; 29 (218): 203-204.
- 3. Small EJ et al. "Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide versus placebo in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer". www.urotoday.com accessed 19 November 2020: 3 pages.
- Sternberg CN et al. "Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer" N Engl J Med 2020; 382 (23): 2197-2206.

5. Prescrire Rédaction "Enzalutamide" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2021.

 EMA "Suspected adverse drug reaction reports. Enzalutamide and Apalutamide" December 2020. www.adrreports.eu accessed 14 December 2020: 2 pages.

Profilaxis de preexposición para el VIH (PrEP)

Review Prescrire, 2021; 41 (448): 130-131

Traducido por Nazarena Galeano, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: emtricitabina, tenofivir, infección por VIH, emtricitabina, adherencia al tratamiento, nucleósidos, nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH

Es útil para algunos pacientes con riesgo alto de infectarse

Se evaluó la profilaxis de preexposición (PrEP) con una combinación de *emtricitabina* + *tenofivir* mediante una revisión sistemática de 12 ensayos clínicos, que incluyeron alrededor de 18.000 pacientes con un riesgo alto de infección por VIH. El riesgo de contagio se redujo visiblemente en los ensayos clínicos en los que la adherencia al tratamiento alcanzó al menos el 70%, si bien se experimentaron efectos adversos que, en general, se pueden considerar aceptables.

La profilaxis de preexposición (PrEP) – el uso de medicamentos para prevenir la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) – es una opción que se ofrece a las personas que quieran reducir su riesgo de infección cuando participan en prácticas sexuales altamente riesgosas o comparten jeringas cuando consumen drogas [1]. En 2017, la evaluación inicial de la combinación de *emtricitabina* + *tenofivir* estableció que es una opción útil para estos casos [1]. En 2019, el *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) [Comisión de Servicios Preventivos de los Estados Unidos], un organismo público que evalúa estrategias de prevención publicó una revisión sistemática con metaanálisis, que actualizó la evaluación inicial de estos nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH [2,3].

La eficacia de tenofivir, o la combinación de emtricitabina + tenofivir, se evaluó en 12 ensayos clínicos aleatorizados, 11 de los cuales se controlaron con placebo, en los que participaron un total de 18.244 adultos, con un seguimiento que va de cuatro meses a cuatro años. Los ensayos clínicos en los que participaron personas que mantenían relaciones sexuales heterosexuales se realizaron en África. Los ensayos clínicos en los que participaron hombres que tenían relaciones sexuales homosexuales se realizaron en EE UU, Canadá y Europa. En Tailandia, se llevó a cabo un ensayo clínico que evaluó el tratamiento en personas que utilizaban drogas inyectables. El uso del tratamiento a demanda durante períodos de actividad sexual se evaluó en solo uno de estos ensayos clínicos, que inscribió a 400 residentes en Francia y Canadá. En todos los demás, el tratamiento fue continuo. Ninguno de estos ensavos clínicos incluyó a mujeres embarazadas. La adherencia al tratamiento se evaluó mediante muestras plasmáticas y recuento de comprimidos [2].

En siete ensayos clínicos, en los que participaron un total de 7.400 personas – incluyendo los tres ensayos clínicos realizados con hombres que mantenían relaciones sexuales con hombres – se estimó una adherencia igual o mayor al 70% tras un seguimiento de cuatro meses a dos años. En los grupos de PrEP, el 1% de los participantes se infectó por VIH, frente al 4,1% en

el grupo de control (una diferencia estadísticamente significativa). Esta diferencia no parece verse influenciada por la edad, el género, las prácticas sexuales de los participantes, ni por la duración del seguimiento, la calidad metodológica o el origen de los reclutados en el ensayo clínico. En dos de los estudios, que incluyeron a 5.075 personas con una adherencia estimada menor o igual al 40%, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de infectados en los dos grupos [2].

En el ensayo clínico realizado en Tailandia con 2.411 consumidores de drogas, el 1,4% de quienes estaban en el grupo de PrEP se infectó con VIH tras cuatro años de seguimiento, frente al 2,7% en el grupo de control (una diferencia estadísticamente significativa) [2].

En el estudio franco-canadiense, en el que participaron 400 hombres que mantenían relaciones sexuales con hombres y que participaban en prácticas sexuales de alto riesgo (múltiples parejas y relaciones sexuales anales) y que habían recibido alrededor de 15 dosis de PrEP a demanda por mes, el 1% de los participantes del grupo de PrEP se infectó tras nueve meses de seguimiento, frente al 7% en el grupo de control (una diferencia estadísticamente significativa) (a) [2].

En tres ensayos clínicos en los que la adherencia fue inferior al 70%, realizados con hombres que mantenían relaciones sexuales con hombres y que participaban en prácticas sexuales de alto riesgo, el 0,7% de los que estaban en el grupo de PrEP se infectó durante los nueve a 24 meses de seguimiento, frente al 6,3% de los participantes en el grupo de control (una diferencia estadísticamente significativa) [2]. Nueve ensayos clínicos que incluyeron a un total de 17.756 pacientes informaron datos de mortalidad, pero no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de PrEP y los grupos control [2].

Emtricitabina y tenofivir pueden acarrear el riesgo de padecer efectos adversos gastrointestinales, incluyendo nausea, pancreatitis, hepatitis, acidosis láctica, neuropatía, artralgia, mialgia y rabdomiólisis y astenia. Además de estos efectos adversos que ambos comparten, emtricitabina puede causar hiperpigmentación de la piel, prurito e insomnio. Tenofivir acarrea el riesgo de padecer trastornos óseos con consecuencias inciertas para los pacientes adolescentes, y puede causar una reducción de la densidad ósea e insuficiencia renal, por lo que los niveles de creatinina sérica se deben controlar periódicamente. En pacientes infectados, el uso de esta combinación de nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH sin ningún otro antirretroviral también conlleva el riesgo de que se desarrolle una resistencia a estos medicamentos antirretrovirales [1,2,4].

En la práctica, a comienzos del 2021, esta evaluación ha confirmado la eficacia de la PrEP en pacientes con un riesgo alto

de infección por VIH por participar en prácticas sexuales riesgosas o por compartir instrumentos para inyectarse drogas. Si se escoge este tipo de prevención, lo mejor para el paciente es prestar especial atención a la adherencia, ya sea que elija el tratamiento continuo o el intermitente, y monitorear la función renal. En los casos en los que no sea posible reducir aún más el comportamiento riesgoso, se pueden tomar otras medidas preventivas, tales como la realización de análisis periódicos para detectar infecciones de transmisión sexual (incluyendo el VIH) y la vacunación contra la hepatitis B.

a. El régimen de medicamentos en este ensayo clínico fue: dos comprimidos (tenofovir disoproxilo + emtricitabina) de 2 a 24 horas antes de mantener relaciones sexuales, seguidos de un tercer comprimido 24 horas después, y luego un cuarto comprimido después de otras 24 horas.

Selected references from Prescrire's literature search

- 1. Prescrire Editorial Staff "Emtricitabine + tenofovir disoproxil to prevent HIV transmission. For certain people at high risk of acquiring HIV infection" *Prescrire Int* 2017; 26 (187): 257-259.
- Chou R et al. "Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection. Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force" *JAMA* 2019; 321 (22): 2214-2230.
- 3. Owens DK et al. "Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: US Preventive Services Task Force. Recommendation Statement" *JAMA* 2019; 321 (22): 2203-2213.
- 4. Prescrire Editorial Staff "Emtricitabine + tenofovir disoproxil Truvada° for prevention of HIV infection in adolescents" *Prescrire Int* 2019; 39 (426): 249.

Givosiran (Givlaari°) y porfiria hepática aguda *Rev Prescrire* 2021; 41(450):249

Traducido por Nazarena Galeano, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: hemina, alnylam, ácido ribonucleico de interferencia, ALA sintasa 1, isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2D6

A corto plazo, reduce significativamente la frecuencia de los ataques

Resumen

- Las porfirias hepáticas agudas son enfermedades raras, se deben a la deficiencia de una de las enzimas involucradas en la síntesis de hemo. La acumulación de precursores de hemo neurotóxicos provoca ataques graves, con dolor abdominal intenso, a menudo acompañado de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Estos ataques suponen una emergencia médica y, sin tratamiento, en ocasiones pueden causar la muerte. Las complicaciones a largo plazo son en su mayoría renales, hepáticas y neurológicas. El tratamiento estándar para estos ataques es la administración de hemina (en forma de hemo arginato).
- Givosiran (Givlaari°, Alnylam). Es un ácido ribonucleico de interferencia (ARN) que reduce la síntesis de ALA sintasa 1, una enzima que produce precursores de hemo que son tóxicos cuando se acumulan. El tratamiento con esta medicación tiene como objetivo prevenir la acumulación de sustratos de la enzima deficiente y, por tanto, los ataques de porfiria hepática aguda.
- Un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego comparó los resultados de *givosiran* frente a un placebo en 94 pacientes que habían tenido al menos dos ataques de porfiria hepática aguda en los seis meses previos. El estudio duró seis meses. La media estimada de la tasa de crisis anualizada que experimentaron los pacientes que requirieron hospitalización, una visita a urgencias o administración intravenosa de *hemina* fue de 3 ataques por paciente en el grupo de *givosiran*, frente a 12 ataques por paciente en el grupo placebo (p<0,0001). El 50% de los pacientes en el grupo de *givosiran* no sufrieron ataques durante el ensayo clínico, frente al 17% de los pacientes en el grupo placebo. Se desconoce si *givosiran* previene las complicaciones a largo plazo.

- Durante el ensayo clínico, se informaron eventos adversos graves en 21% de los pacientes en el grupo de *givosiran*, frente al 9% en el grupo placebo. Los efectos adversos más frecuentes del *givosiran* fueron las reacciones en el lugar de la inyección y las reacciones de hipersensibilidad. *Givosiran* también conlleva un riesgo de padecer trastornos hepáticos y renales, incluyendo el fallo renal.
- Givosiran tiene un efecto inhibidor moderado sobre algunas isoenzimas del citocromo P450, principalmente sobre CYP1A2 y CYP2D6. Puede aumentar los efectos de sustratos de estas isoenzimas, tales como la cafeína o el dextrometorfano.
- No se observaron efectos teratogénicos del givosiran en estudios con ratas y conejos. En conejas preñadas, se informaron pérdidas fetales y anomalías esqueléticas luego de la administración de dosis tóxicas de givosiran. No existen datos disponibles sobre el efecto en mujeres embarazadas. Antes de administrar givosiran a una mujer que está embarazada o que podría estarlo en el futuro, se debería tener en cuenta esta información para evaluar el beneficio esperado y los posibles riesgos.
- Givosiran se administra mediante inyecciones subcutáneas mensuales. La ruta y la frecuencia de administración son más simples que las de la hemina, que se administra mediante una o varias inyecciones intravenosas mensuales cuando se utiliza (fuera de indicación) para prevenir los ataques de porfiria.

En pacientes con porfiria hepática aguda, los ataques representan una emergencia médica ya que pueden causar la muerte. En un ensayo clínico controlado con placebo, *givosiran* redujo significativamente la frecuencia de los ataques a corto plazo, y, en algunos pacientes, los eliminó, si bien causó reacciones de hipersensibilidad y algunos efectos adversos hepáticos y renales. Se desconoce si *givosiran* previene las complicaciones a largo plazo. Sin embargo, dada su alta eficacia a corto plazo, es razonable ofrecer *givosiran* a pacientes que sufren de ataques recurrentes de porfiria hepática aguda.

GIVLAARI° - solución de *givosiran* para inyecciones subcutáneas.

- 189 mg de givosiran en solución de 1 ml por vial
- ARN de interferencia; inhibidor de la síntesis de ALAsintasa 1

■ Indicaciones: "tratamiento de porfiria hepática aguda en adultos y adolescentes de 12 años en adelante" [UE – procedimiento centralizado – medicamento huérfano]

Siponimod (Mayzent°) y la esclerosis múltiple secundaria progresiva

Rev Prescrire 2021; 41(451):338-339

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: medicamento a evitar, fingolimod, inmunosupresor, modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato, esclerosis múltiple, Novartis, EDSS, integridad de la ciencia, interferón beta, Kurtzke

Calificación: Inaceptable

Siponimod es un inmunosupresor relacionado con fingolimod. Con el tiempo, el balance riesgo-beneficio de fingolimod se ha vuelto desfavorable. Cada vez hay más información sobre sus efectos adversos, que incluyen trastornos cardíacos y trastornos hepáticos graves que pueden llegar a ser mortales. Siponimod podría ser tan peligroso como fingolimod y la evidencia de su eficacia es débil. Tiene un efecto incierto y muy modesto, en el mejor de los casos, sobre la desaceleración de la progresión de la discapacidad en comparación con el placebo, demostrado en un único ensayo metodológicamente sesgado. Por lo tanto, su balance riesgo-beneficio no puede considerarse como favorable.

MAYZENT° - comprimidos de siponimod

- 0,25 mg de siponimod por comprimido
- 2 mg de siponimod por comprimido
- inmunosupresor; modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato
- Indicación: "esclerosis múltiple secundaria progresiva activa" en adultos. [Procedimiento centralizado de la UE]

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune que generalmente sigue un curso recurrente-remitente, con síntomas que ceden total o parcialmente entre las recaídas. Con frecuencia avanza a una forma secundaria progresiva de esclerosis múltiple, caracterizada por un empeoramiento continuo de la discapacidad, con o sin recaídas [1, 2].

En ausencia de una alternativa mejor, el fármaco estándar para la esclerosis múltiple recurrente -remitente es el interferón beta. Fingolimod es un inmunosupresor que inhibe la liberación de linfocitos de los ganglios linfáticos y que reduce ligeramente el número de recaídas en comparación con interferón beta. Desde la introducción de fingolimod en el mercado se han notificado casos de insuficiencia hepática, que en ocasiones requieren trasplante, y fallecimiento por causas cardiovasculares (muerte cardíaca súbita, infarto de miocardio o arritmia cardíaca). Según los datos disponibles a principios de 2021, su balance riesgobeneficio es desfavorable, debido a que tiene un perfil de efectos adversos cada vez más abultado. Interferón beta también se emplea en formas secundarias progresivas, pero a principios de 2021 su valor en esta indicación no está claro, al igual que el de otros fármacos para la esclerosis múltiple [1-5].

Siponimod (Mayzent°, Novartis Pharma) es un inmunosupresor relacionado con fingolimod, con el que comparte el mismo mecanismo de acción. La misma empresa, Novartis, introdujo fingolimod en el mercado hace unos 10 años [3]. Siponimod está autorizado en la Unión Europea para adultos con una forma secundaria progresiva de esclerosis múltiple [6, 7].

Eficacia incierta. La evaluación de siponimod en la esclerosis múltiple secundaria progresiva se basa en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 1.651 pacientes con una edad media de 48 años. Aproximadamente el 80% de los pacientes ya habían recibido previamente un tratamiento "modificador de la enfermedad" (en la mayoría de los casos un interferón) y más de la mitad había interrumpido el tratamiento debido a su ineficacia. Casi la mitad de los pacientes presentaba una forma activa de la enfermedad (definida como evidencia radiológica de actividad inflamatoria) o al menos una recaída durante los dos años previos a su ingreso en el ensayo. La mediana de la puntuación en la escala EDSS (Escala Expandida del Estado de Discapacidad, también conocida por escala de Kurtzke) en el momento de la inscripción era de seis puntos (a) [6-8].

Se consideró que la discapacidad de un paciente había empeorado si su puntuación en la escala EDSS aumentaba un punto desde una puntuación inicial entre 3 y 5, o en 0,5 puntos desde una puntuación inicial entre 5,5 y 6,5.

Después de una mediana de seguimiento de 21 meses, la proporción de pacientes cuya discapacidad había empeorado y permaneció así durante al menos tres meses (el criterio de valoración principal) fue de aproximadamente el 26% en el grupo siponimod, frente al 32% en el grupo placebo (p = 0,013). Un análisis de subgrupos sugiere que el fármaco solo sería efectivo en pacientes con enfermedad activa. Pero el valor de estos resultados se ve debilitado por la ruptura involuntaria del ciego en 213 pacientes que presentaron mejores resultados que el resto de los pacientes. En un análisis que excluyó a estos 213 pacientes, la diferencia entre los grupos de siponimod y placebo dejó de ser estadísticamente significativa [6-8]. Esto muestra la fragilidad de los resultados de este ensayo, que probablemente esté sesgado.

Se observó un empeoramiento de la discapacidad que persistió durante al menos seis meses en el 20% de los pacientes del grupo siponimod frente al 26% del grupo de placebo (p = 0,006) [6, 8].

Efectos adversos similares a fingolimod. Como siponimod comparte el mismo mecanismo de acción que fingolimod, es esperable la aparición de los mismos efectos adversos, que incluyen: inmunosupresión, que conduce a infecciones y cáncer;

trastornos cardíacos en ocasiones graves y potencialmente mortales, que incluyen bradicardia, bloqueo auriculoventricular e infarto de miocardio; hipertensión; edema macular; lesión hepática potencialmente grave; y trastornos hematológicos [5].

Los datos sobre los efectos adversos de siponimod a la dosis recomendada provienen principalmente del ensayo aleatorizado descrito con anterioridad. Se notificaron eventos adversos graves en el 17% de los pacientes en los grupos de siponimod, frente al 12% en los grupos placebo. Los eventos adversos notificados con más frecuencia en los grupos de siponimod que en los grupos de placebo incluyen: hipertensión (11% frente a 7%), bradicardia (4,6% frente a 2,6%), reactivación del herpes zóster (3% frente a 0,7%), edema macular (1,7% frente a 0,2%) y elevaciones del nivel de transaminasas (13% frente a 4%) [6].

Siponimod se metaboliza mediante la isoenzima CYP2C9 del citocromo P450 y, en menor medida a través de la isoenzima CYP3A4. La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) desaconseja el uso de siponimod en pacientes con actividad débil de la isoenzima CYP2C9, que se identifica mediante genotipificación [6, 7, 9].

a- Con frecuencia los cambios en el nivel de discapacidad asociados con la esclerosis múltiple se evalúan mediante la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) o Escala de Kurtzke, en la que una puntuación de 0 indica hallazgos neurológicos normales y una puntuación de 10 indica muerte

debida a la esclerosis múltiple. Una puntuación de 6 es un hito de la enfermedad, porque significa que el paciente necesita una ayuda unilateral constante (como un bastón o una muleta) para caminar 100 m, con o sin descanso (ref. 1).

Búsqueda bibliográfica hasta el 1 de marzo de 2021

En respuesta a nuestra solicitud de información, Novartis Pharma nos proporcionó documentos publicados.

- 1. Prescrire Editorial Staff "Ocrelizumab Ocrevus°. In multiple sclerosis: uncertain long-term harm-benefit balance" *Prescrire Int* 2019; 28 (203): 92-94.
- 2. Olek MJ et al. "Disease-modifying therapies for multiple sclerosis: pharmacology, administration, and adverse effects" + "Treatment of secondary progressive multiple sclerosis in adults" *UpToDate*. www.uptodate.com acceso 18 de enero de 2021: 61 páginas.
- 3. Prescrire Editorial Staff "Fingolimod: serious liver injury, sometimes requiring transplantation" *Prescrire Int* 2021; 30 (228): 189.
- 4. Prescrire Editorial Staff "Fingolimod: contraindicated in patients with a history of cardiovascular disease" *Prescrire Int* 2018; 27 (195): 182.
- Prescrire Rédaction "Patients atteints de sclérose en plaques" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2021.
- EMA CHMP "Public assessment report for Mayzent.
 EMEA/H/C/004712/0000" 14 de noviembre de 2019: 163 páginas.
- 7. HAS Commission de la Transparence "Avis-Mayzent" 22 de julio de 2020: 24 páginas.
- 8. Kappos L et al. "Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study" *Lancet* 2018; 391: 1263-1273.
- 9. European Commission "SPC-Mayzent" 7 de enero de 2021: 24 páginas.

Con respecto a la aprobación de la FDA de trilaciclib (Cosela) para el cáncer de pulmón de células pequeñas extendido

(Concerning FDA approval of trilaciclib (Cosela) in extensive-stage small-cell lung cancer) Kerrington Powell, V Prasad

> *Translational Oncology* 2021; 14(11): 101206 https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101206

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 2021; 24(4)

Tags: trilaciclib, cáncer pulmón células pequeñas, bioplausabilidad, medicina basada en la evidencia, criterios clínicos de valoración

Puntos importantes

- Trilaciclib tiene un alto nivel de bioplausibilidad, sin embargo, se necesitan más estudios.
- Sigue habiendo mucha preocupación en torno a la evidencia utilizada para aprobar trilaciclib.
- Existe alguna evidencia de que el trilaciclib mejora la calidad de vida relacionada con la salud.
- Los pequeños tamaños de la muestra pueden moderar la medición de resultados secundarios.
- Es importante realizar estudios de fase III, con muestras adecuadas, que se basen en los resultados de la fase II.

Resumen

Trilaciclib es un inhibidor de la quinasa 4/6 dependiente de ciclina que acaba de recibir el permiso de comercialización y cuyo objetivo es disminuir la incidencia de mielosupresión inducida por quimioterapia en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células pequeñas extendido que reciben quimioterapia. Actualmente hay dos cuestiones abiertas sobre esta terapia, la primera en su clase: su bioplausibilidad y la escasez de pruebas que demuestren un impacto duradero en los criterios clínicos de valoración. Según los datos de fase 2 existentes, trilaciclib parece ser una terapia que puede tener un impacto positivo en prevenir la mielosupresión, pero se debe hacer una validación empírica con ensayos de fase III más grandes que confirmen estos beneficios. El propósito de este artículo es facilitar la discusión sobre el papel del trilaciclib en la práctica clínica y la necesidad de realizar ensayos adicionales.

NICE v el inclisiran

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 2021; 24 (4)

Tags: colesterol, LDL, hipocolesterolemiante, Orion, enfermedad cardiovascular, Framingham, Accelerate, eficacia, medicina basada en la evidencia, variables subrogadas, variables indirectas, variables sustitutas, Cholesterol Treatment Triallists

El Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) publicó un borrador de guía recomendando inclisiran, un medicamento que reduce el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en un 50% en las personas que no responden a otros tratamientos, y que se aplica cada seis meses en forma inyectable. Sin embargo, algunos expertos han cuestionado esa decisión [1] y han explicado sus razones en un artículo publicado en el BMJ, que resumimos a continuación.

NICE basó su evaluación de la eficacia clínica del inclisiran en los resultados de tres ensayos clínicos controlados con placebo. Orion-9 incluyó a 482 pacientes con hipercolesterolemia familiar; Orion-10 y Orion-11 se informaron juntos e incluyeron a 1561 pacientes con enfermedad cardiovascular y a 1617 personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (diabetes tipo 2, hipercolesterolemia familiar o un riesgo de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 10 años igual o superior al 20% según la evaluación del riesgo de Framingham o equivalente). Estos ensayos se llevaron a cabo durante 18 meses, el inclisiran fue bien tolerado y no surgieron señales de seguridad.

El criterio primario de valoración fue la reducción en las concentraciones séricas de colesterol LDL, una medida indirecta o subrogada. El criterio de valoración secundario fue una variable de salud cardiovascular que combinó varios indicadores (muerte, paro cardíaco, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular), pero el número total de eventos fue demasiado bajo para sacar conclusiones.

Los autores del estudio publicado en el BMJ dicen que el análisis de NICE asumió que, si el inclisiran reduce el colesterol LDL, también reducirá los eventos cardiovasculares, una suposición basada en metaanálisis publicados por Cholesterol Treatment Triallists. Sin embargo, estos análisis han sido criticados porque los datos subvacentes no están disponibles para su escrutinio independiente, por lo que la importancia clínica de la reducción del colesterol LDL para reducir el riesgo cardiovascular sigue siendo incierta. Como ejemplo mencionan el ensayo Accelerate, donde se observaron reducciones en los niveles de colesterol LDL sin que hubiera cambios en el riesgo de eventos cardiovasculares. En general, los ensayos con estatinas han demostrado reducciones en los niveles de colesterol y en los problemas cardiovasculares, pero podría deberse a las propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas de estos medicamentos, no a los cambios en los niveles de colesterol.

NICE concluyó que el inclisiran era rentable por encima de ciertos umbrales de colesterol LDL, pero no publicó la información de costos, y el comité recomendó encarecidamente que la guía se revisara cuando hubiera más datos de salud cardiovascular, para ver si estos corroboran que la reducción del colesterol LDL es una medida indirecta apropiada para el inclisiran.

Se planean más estudios para evaluar la eficacia (reducción del colesterol LDL), la seguridad y la tolerabilidad de inclisiran tras consumirlo durante cuatro años, y hay otro ensayo, Orion-4, que informará resultados cardiovasculares en 2026.

A pesar de las incertidumbres persistentes, tanto el NICE como el Instituto Nacional de Investigación en Salud han descrito al inclisiran como innovador.

Fuente original

1. Byrne P, Demasi M, Smith S M. NICE guidance on inclisiran should be reconsidered BMJ 2021; 375:n2462 doi:10.1136/bmj.n2462

La Resistencia a los Antibióticos

La siguiente pandemia ya ha empezado: la covid ha acelerado la aparición de superbacterias

Manuel Ansede

El País, actualizado el 18 de noviembre de 2021

https://elpais.com/ciencia/2021-11-18/la-siguiente-pandemia-ya-ha-empezado-la-covid-ha-acelerado-la-aparicion-de-superbacterias.html

Las autoridades alertan de que los antibióticos están dejando de funcionar y de que la humanidad se dirige a un futuro en el que cualquier herida podría ser letal

El estudio madrileño en el que se rodó la película *Mujeres al borde de un ataque de nervios* se encuentra a solo unos metros del despacho de Cristina Muñoz, pero ella no parece nerviosa, pese a que lo suyo no es una comedia, sino más bien el guion de una película de terror. Muñoz es la codirectora del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos, la iniciativa española para intentar frenar una de las mayores amenazas para

la humanidad. Los medicamentos contra las bacterias están dejando de funcionar, a una velocidad ahora acelerada por el consumo excesivo e incorrecto durante la pandemia de covid. La científica invita a imaginar el día a día sin antibióticos, un espeluznante mundo en el que cualquier infección podría ser letal. Sin cesáreas, sin trasplantes de órganos, sin operaciones de menisco, sin prótesis de cadera.

"Sería dar un paso atrás de casi 100 años en los avances médicos", advierte Muñoz. "Pasarían cosas que ni se nos ocurre pensar, como que se caiga un niño, se abra la rodilla, lo lleves al

hospital y el médico te diga que no hay nada que hacer, que lo siente mucho", explica. Algunas enfermedades bacterianas — como la neumonía, la tuberculosis, la gonorrea y la salmonelosis— ya se están quedando sin tratamientos eficaces. La quimioterapia, que favorece las infecciones microbianas en los enfermos de cáncer al bajar sus defensas, también sería una práctica de alto riesgo en ausencia de antibióticos. "Dejaríamos de curar a las personas, pero también a los animales. No podríamos producir alimentos sanos", advierte Muñoz. Al regreso de las enfermedades del siglo XIX habría que sumar las hambrunas.

Este 18 de noviembre comienza la Semana mundial de concienciación sobre el uso de los antimicrobianos y las autoridades tocan las trompetas del apocalipsis. Un informe elaborado para el Gobierno británico alertaba en 2016 de que los microbios resistentes a los fármacos —sobre todo las bacterias—ya mataban a 700.000 personas cada año en el planeta y de que se podría llegar a 10 millones de fallecimientos en 2050, más que los causados por el cáncer. El microbiólogo Bruno González Zorn alerta de que la covid ha empeorado la pandemia silenciosa de las superbacterias. "Puede que los 10 millones de muertes ya no ocurran en 2050, sino en 2040 o en 2030", advierte.

Las bacterias se multiplican cada 20 minutos y a veces sufren mutaciones que son, por casualidad, un escudo frente a algún antibiótico. Y lo más inquietante es que pueden transmitir esos nuevos genes de resistencia a otras bacterias cercanas, incluso de otras familias. "Es como si yo aprendo alemán y te transmito a ti la capacidad", explica González Zorn, catedrático de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid. Cuantos más antibióticos se usan, más evolucionan las bacterias para resistir a ellos.

González Zorn afirma que se está formando "una tormenta perfecta" y muestra los datos de los hospitales españoles durante la primera ola de covid. De febrero a marzo de 2020 aumentó un 400% el uso de azitromicina, un antibiótico usado a la desesperada por si también funcionaba contra el virus SARS-CoV-2. El consumo de doxiciclina se incrementó un 517%. En España, estos niveles volvieron rápidamente a la normalidad, pero siguieron desbocados en otras regiones del mundo, como América Latina. "Durante la pandemia se han utilizado tantas carbapenemas [un tipo de antibióticos] que en algunos países, como Chile, tenemos los niveles de resistencia que esperábamos tener en 2030. Hemos acelerado 10 años. Estamos muy alarmados", señala el investigador.

Tenemos los niveles de resistencia que esperábamos tener en 2030. Hemos acelerado 10 años"

Bruno González Zorn, microbiólogo

El microbiólogo es uno de los 15 miembros de un grupo internacional de científicos recién creado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para identificar qué antibióticos son esenciales para la salud humana, con el objetivo de blindar su uso para que sigan funcionando. Estos fármacos son como el Grupo Especial de Operaciones (GEO), la unidad de élite de la Policía Nacional. Si se necesitan y no funcionan, después de ellos no hay nada. Son el último recurso. Y las carbapenemas son precisamente una de estas últimas balas.

La oficina europea de la OMS lanzó una alerta en febrero: "No permitamos que la crisis de covid se convierta en una catástrofe de resistencia a los antimicrobianos". En algunos países, el escenario es escalofriante. Médicos del Hospital Almenara de Lima han advertido del uso"irracional e indiscriminado" de antimicrobianos en Perú durante la pandemia. Expertos en Estados Unidos, India, México y otros países también han hecho sonar las alarmas.

La microbióloga Ana Maria de Roda Husman, holandesa de padre español, advierte de que los mecanismos de resistencia, en principio, solo tienen que aparecer una vez. "Entonces la caja de Pandora ya está abierta", señala. Su equipo, del Instituto Nacional para la Salud Pública de Países Bajos, ha detectado bacterias resistentes a carbapenemas por doquier en las aguas residuales del país. Las tuberías de los hospitales, y también las de los hogares, contribuyen a diseminar superbacterias en la naturaleza. La amenaza de combinaciones inimaginables está sobre la mesa.

De Roda Husman alerta de que "los propios fabricantes de antibióticos pueden ser un problema, especialmente en regiones donde no existen leyes de residuos". La investigadora cita la contaminación producida por una fábrica de azitromicina a unos 25 kilómetros de Zagreb, en Croacia, en el río Sava, ya colonizado por una rica comunidad de bacterias resistentes a antibióticos. En otros países, como la India, la gravedad de la situación se dispara. En 2007, un estudio halló niveles inauditos de antibióticos en las aguas vertidas en el río Isakavagu por una planta de tratamiento que da servicio a 90 fabricantes de medicamentos genéricos en Patancheru, una zona industrial cercana a la ciudad india de Hyderabad. La concentración del antibiótico ciprofloxacino en el río alcanzaba los 31 miligramos por litro, una dosis mil veces superior al umbral tóxico para algunas bacterias.

El microbiólogo clínico Rafael Cantón recuerda cuando empezó a trabajar, en 1988, y hacía pruebas de laboratorio para determinar la susceptibilidad de una bacteria a diferentes antibióticos. "Antes lo habitual era ver todo S, la letra inicial de sensible. Ahora la mayoría de los valores son R, de resistente. Solemos estudiar unos 20 antibióticos [para cada infección] y unas 15 veces al año nos encontramos con una situación dramática: todo R. No tenemos opciones terapéuticas para estos casos", lamenta Cantón, jefe de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal, en Madrid.

Las autoridades europeas calculan que las superbacterias ya matan cada año a 33.000 personas en el continente. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, donde trabaja Cristina Muñoz, habla de unas 4.000 muertes en España, el triple que las causadas por los accidentes de tráfico. Pese a las alertas, el último Eurobarómetro mostraba que el 42% de los españoles había tomado antibióticos en 2018, frente al 32% del total de la UE. Uno de cada tres encuestados en España pensaba, equivocadamente, que los antibióticos curan los resfriados, cuando en realidad están provocados por virus, no por bacterias.

Rafael Cantón lamenta que, pese a estas cifras, la pandemia de supermicrobios sea prácticamente invisible. "No hay colectivos de pacientes que se quejen de la resistencia a antibióticos", afirma. Es un silencio sorprendente, porque el 6% de los

ingresados en los hospitales adquieren una infección en el propio centro, tras intervenciones como la colocación de una sonda urinaria o la intubación para la respiración artificial, según un estudio promovido por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.

"Estamos en una encrucijada que puede dar paso a una segunda pandemia mundial devastadora" Marc Lemonnier, microbiólogo y empresario.

"Hay menos infecciones adquiridas en los hospitales, la mitad que en 1990, pero las que se adquieren ahora son más problemáticas", advierte Cantón. "Lo llamamos capitalismo genético. Una bacteria que es resistente tiende a permanecer y tiene más posibilidades de adquirir todavía más mecanismos de resistencia. Es como el que ya tiene dinero, que tiene mayor facilidad para ganar más dinero", expone.

El experto reconoce el "pico tremendo" de consumo de antibióticos en los hospitales durante la primera ola de la pandemia. "Eso nos ha recrudecido problemas que ya teníamos y han aparecido otros", apunta Cantón en referencia a la proliferación de bacterias resistentes a las carbapenemas. "Han aumentado en todos los hospitales por el efecto selectivo de la utilización de antibióticos", sostiene.

El panorama en la industria farmacéutica es desolador. Solo hay 43 antibióticos experimentales en ensayos clínicos, según la OMS, frente a más de 5.700 posibles nuevos tratamientos contra el cáncer. Para el microbiólogo Marc Lemonnier, es un escándalo. "Por cada producto antibacteriano en desarrollo tienes más de 100 en oncología. Es inaceptable. Estamos hablando de una necesidad médica comparable. De aquí a 2050 estas infecciones matarán igual que el cáncer", opina.

Lemonnier, un hispanofrancés nacido en Tánger (Marruecos) hace 54 años y criado en Madrid, trabajó como científico hasta que en 2009 montó su propia empresa farmacéutica: Antabio. El nombre hace referencia a Anteo, el gigante norteafricano que, según la mitología griega, ganaba todas sus peleas, porque cada vez que caía al suelo obtenía nuevas fuerzas de su madre, Gea, la diosa de la tierra. "Hércules encontró una manera innovadora de matar a ese monstruo: levantarlo del suelo, para que no entrase en contacto con su madre. Y esa es exactamente la estrategia de mi empresa: encontrar una manera novedosa de matar a bacterias a las que nada puede matar", señala Lemonnier.

"La cantidad de antibióticos en desarrollo es paupérrima porque nadie quiere invertir en esta área", sentencia el empresario. Las farmacéuticas ganaron más de 7.000 millones de euros con productos contra el cáncer entre 2014 y 2016, al mismo tiempo que perdían unos 90 millones con los antibióticos, según la organización estadounidense Pew. El dinero ha volado a la oncología. En 2019, la inversión privada en potenciales tratamientos contra el cáncer rondó los 8.600 millones de euros, frente a los 120 millones en antibióticos. "La paradoja es que es un área prioritaria para la OMS, pero absolutamente no prioritaria para los inversores privados", lamenta Lemonnier.

El empresario ha logrado 44 millones de euros de financiación desde 2009 para el desarrollo de tres antibióticos prometedores. La mitad del dinero le ha llegado de organizaciones sin ánimo de

lucro, como la británica Wellcome Trust y la estadounidense CARB-X. "Cada vez me es más complicado financiar mi empresa. Para mis estudios clínicos en humanos necesito levantar ahora decenas de millones, pero la inversión privada se está enrareciendo porque los inversores no ven salidas, no ven éxitos comerciales, y se van a otro sitio", explica.

Grandes farmacéuticas —como la suiza Novartis, la británica AstraZeneca y la francesa Sanofi— han abandonado en los últimos años la investigación de nuevos antibióticos. "Si no cambia la dinámica, tenemos un problema mayúsculo. Estamos en una encrucijada que puede dar paso a una segunda pandemia mundial devastadora", advierte Lemonnier, miembro de la junta directiva de BEAM, una alianza de 70 pequeñas y medianas empresas biotecnológicas europeas dedicadas a buscar tratamientos contra los microbios.

Una economista española, Laura Marín, dirige desde 2013 en Estocolmo la mayor iniciativa mundial de investigación de las resistencias antimicrobianas, el programa JPIAMR, con casi una treintena de países a bordo, como Alemania, España, India y Argentina. "No hay un modelo de negocio favorable", explica. "Crear nuevos antibióticos es complicado científicamente y todo el mundo ha dejado de hacerlo. El antibiótico luego se vende por un euro, así que no sale a cuenta. Y si logramos un nuevo antibiótico no se lo vamos a querer dar a nadie, para reservarlo para los casos más graves, así que se van a vender muy pocos", argumenta Marín. Hacen falta, subraya, incentivos económicos para las farmacéuticas y mucho más dinero público.

El programa JPIAMR intenta convencer a los países para que inviertan más cuanto antes, no solo para el desarrollo de nuevos antibióticos, sino para averiguar cómo mantener la eficacia de los que todavía funcionan. "Si logramos un nuevo antibiótico, que es algo que puede ocurrir dentro de 20 años, no podemos tener resistencias desde el primer día", alerta Marín. La experta menciona dos medidas clave: prohibir la venta de antibióticos sin prescripción médica y acabar con su uso sistemático para estimular el crecimiento de animales sanos. Son dos políticas en vigor en la UE, pero inimaginables en los países más pobres, sin acceso a médicos y con necesidad de aumentar su producción de carne.

Cristina Muñoz defiende que España es un ejemplo para el mundo. Era el país con el máximo consumo de antibióticos de la UE en 2014, cuando arrancó el Plan Nacional. Desde entonces, según sus cifras, las ventas han caído un 33% en medicina humana y un 59% en veterinaria, a menudo gracias a acuerdos voluntarios con las empresas ganaderas. El mayor éxito es la reducción de prácticamente el 100% en el uso en los cerdos de colistina, un antibiótico descubierto en 1947 que se descartó para los humanos por su toxicidad renal y se reservó para la veterinaria.

Hace 15 años, ante la falta de alternativas, los médicos tuvieron que resucitar la colistina para usarla como último recurso en personas con infecciones multirresistentes, según recuerda Bruno González Zorn. "Esto da una idea de la situación en la que estamos. Estamos rescatando antibióticos tóxicos de los años cincuenta para salvar vidas en los hospitales del mundo. Es inaudito", explica el microbiólogo. En noviembre de 2015, en China, se detectó por primera vez un gen capaz de convertir las

bacterias en superbacterias resistentes a la colistina. Se abrió la caja de Pandora.

Aumentan las infecciones resistentes a los medicamentos en las Américas debido al mal uso de los antimicrobianos durante la pandemia

OPS, 17 de noviembre de 2021

 $\underline{https://www.paho.org/es/noticias/17-11-2021-aumentan-infecciones-resistentes-medicamentos-americas-debido-al-mal-uso}$

La ivermectina y la cloroquina se encuentran entre los medicamentos que han demostrado ser ineficaces contra la covid-19. La OPS hace un llamado al uso responsable de los antimicrobianos para prevenir una mayor propagación de bacterias resistentes.

Los países de la Región de las Américas informan un aumento en el número de infecciones resistentes a los medicamentos, probablemente como resultado del uso indebido y sin precedentes de antimicrobianos para tratar la covid-19, afirmó la Directora de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Carissa F. Etienne, durante la rueda de prensa ofrecida hoy.

"A lo largo de esta pandemia hemos dado por sentado el poder de los antimicrobianos", dijo la doctora Etienne, en vísperas de la Semana Mundial de Concientización sobre el Uso de los Antimicrobianos. "Y, si bien pueden pasar meses o incluso años hasta que veamos todas las repercusiones de su uso indebido y excesivo, no podemos permitirnos el lujo de esperar para tomar medidas."

Los datos muestran que más de 90% de los pacientes con covid-19 hospitalizados en la Región recibieron un antimicrobiano, a pesar de que solo 7% de estos pacientes presentaban una infección secundaria que justificaba su uso. Medicamentos como la ivermectina, la azitromicina y la cloroquina también fueron ampliamente utilizados, aunque hubiera evidencia sólida de que no tenían ningún beneficio para los pacientes con covid-19.

Durante la pandemia, muchas UCI en la Región operaron al doble o el triple de su capacidad, y también aumentó el uso de procedimientos invasivos como la intubación o el uso de respiradores. Esta situación, agravada por problemas como el hacinamiento y la poca disponibilidad de equipo de protección personal (EPP), incluidos guantes y batas, contribuyó a acelerar la propagación de las infecciones hospitalarias.

"Los antimicrobianos son medicamentos cruciales para salvar vidas, pero deben usarse de manera responsable, ya que las bacterias pueden desarrollar resistencia y hacer que sean ineficaces con el tiempo", afirmó la Directora de la OPS.

Varios países, entre ellos Argentina, Uruguay, Ecuador, Guatemala y Paraguay, están informando aumentos en la detección de infecciones resistentes a los medicamentos. Una de las alertas epidemiológicas de la OPS recientes también muestra un aumento en la aparición de bacterias resistentes a los antimicrobianos en la Región.

Todos los profesionales de la salud deberían usar los antimicrobianos de forma responsable y prescribir antibióticos solo cuando sea necesario. El uso indebido de estos medicamentos es perjudicial para los pacientes y también para la salud pública."

La Directora de la OPS también hizo un llamado a mejorar la vigilancia y el uso de los antimicrobianos para mantener su poder.

Si bien muchos países han ampliado sus sistemas de vigilancia durante la pandemia, deben aprovechar las redes de laboratorios para rastrear la resistencia a los antimicrobianos. Los países también deben promover pautas de tratamiento claras y basadas en la evidencia, así como invertir en medicamentos antimicrobianos nuevos y mejores.

"Necesitamos que todos los países trabajen juntos ahora para controlar el aumento de la resistencia a los antimicrobianos. Solo así podremos seguir confiando en estos medicamentos para tratar enfermedades y prevenir una crisis sin precedentes", afirmó.

En cuanto a la situación epidemiológica de la covid-19 en la Región, la doctora Etienne señaló que, en la última semana, el número de casos nuevos disminuyó 5%. En algunos de los países más poblados, como Estados Unidos, Brasil y Colombia, así como en países de Centroamérica y América del Sur, el número de casos nuevos se estabilizó, con la excepción de Bolivia, Uruguay y Chile.

En América del Norte, el número de casos continúa disminuyendo en Canadá.

En el Caribe, el número de casos continúa aumentando en República Dominicana y Barbados. En las Islas Caimán y Trinidad y Tabago también se registró una incidencia elevada de casos.

La directora de la OPS advirtió que, si bien la mitad de las personas en América Latina y el Caribe ya están completamente vacunadas, "la pandemia de covid-19 sigue muy activa en nuestra región."

A medida que nos acercamos a las fiestas de fin de año, la Directora afirmó que "debemos recordar que depende de todos nosotros mantenernos seguros y vacunarnos y seguir las medidas de salud pública que han demostrado ser efectivas contra este virus, como el distanciamiento físico y el uso de mascarillas."

Aumenta la resistencia a los medicamentos en las infecciones urinarias por lo que hay que escoger bien el tratamiento

(As UTI drug resistance increases, treatment choices critical)
Pharmacy Practice News, 10 de noviembre de 2021

https://www.pharmacypracticenews.com/Online-First/Article/11-21/As-UTI-Drug-Resistance-Increases-Treatment-Choices-Critical/65278

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (1)

Tags: resistencia a los antimicrobianos, resistencia a los antibióticos, ITU, medicina basada en la evidencia, tratamiento apropiado, cefalosporinas, trimetoprim, sulfametoxazol, nifrofurantoína, fosfomicina, enterobacteria, E coli

Información reciente indica que aproximadamente el 60% de los antibióticos que se recetan para las infecciones del tracto urinario (ITU) en el ámbito ambulatorio no se ajustan a las guías de práctica clínica, y algunas tasas de resistencia a los medicamentos utilizados en las ITU han aumentado notablemente durante los últimos años. Un experto instó a los farmacéuticos a revisar cuidadosamente las prescripciones para ITU.

"La gran cantidad de ITUs ocasiona la prescripción de una gran cantidad de antibióticos y, a veces, nuestros proveedores no lo hacen muy bien", dijo Ryan Moenster, PharmD, especialista en farmacia clínica en enfermedades infecciosas que trabaja en el estado de Virginia (St. Louis Health Care System) durante una sesión virtual de la Reunión Anual Virtual del Colegio Americano de Farmacia Clínica 2021.

Según dijo el Dr. Moenster, los datos más recientes sobre la carga epidemiológica del tratamiento de infecciones urinarias indican que hubo 10,5 millones de consultas ambulatorias por infecciones urinarias en 2007 y entre 2 y 3 millones de visitas a salas de emergencias (Nat Rev Microbiol 2015; 13 [5]: 269-284). Además, un análisis publicado en 2021 incluyó 44,9 millones de consultas ambulatorias de mujeres con infecciones urinarias sin complicaciones que fueron atendidas entre 2015 a 2019, y encontró que solo el 58,4% de las prescripciones emitidas para tratar estas infecciones concordaban con las pautas de tratamiento (Am J Obstet Gynecol 2021; 225 [3]: 272. e1-272.e11).

"No son datos fantásticos", dijo el Dr. Moenster, también profesor de práctica farmacéutica en la Universidad de Ciencias de la Salud y Farmacia en St. Louis.

Coincidiendo con esos patrones de prescripción, entre 2013 y 2017, se documentó un aumento en la prevalencia de infecciones urinarias por Escherichia coli resistente a cefalosporinas de amplio espectro, que aumentó del 14% al 19% de los aislamientos provenientes de infecciones urinarias, dijo el Dr. Moenster (Clin Infect Dis 2020 ciaa1031; doi.org/10.1093/cid/ciaa1031).

La posibilidad de mejorar el tratamiento médico de las ITU llevó al Dr. Moenster a instar a los asistentes a que revisaran su práctica de prescripción de antibióticos para los pacientes ambulatorios con ese problema. "Todos conocemos las tasas inaceptablemente altas de resistencia a las fluoroquinolonas y las limitaciones de su uso como terapia antibiótica empírica, pero se habla menos sobre el trimetoprim-sulfametoxazol, la nitrofurantoína y la fosfomicina".

Con respecto al trimetoprim-sulfametoxazol, un estudio hospitalario realizado en Carolina del Sur reveló que aproximadamente el 20% de 351 pacientes con ITU adquirida en la comunidad tenían aislamientos de enterobacterias resistentes a esta combinación de fármacos (J Glob Antimicrob Resist 2020; 21: 218-222). Los investigadores encontraron que el uso de trimetoprima-sulfametoxazol durante los 12 meses anteriores se asoció con un aumento de 2,58 veces en el riesgo de resistencia de las enterobacterias al fármaco (razón de probabilidad ajustada, 2,58; IC del 95%, 1,13-5,89; p=0,02).

El Dr. Moenster dijo que un ensayo controlado aleatorizado informó sobre la eficacia relativa de la nitrofurantoína y la fosfomicina para el tratamiento de las infecciones urinarias inferiores (JAMA 2018; 319 [17]: 1781-1789). Específicamente, esos hallazgos mostraron que el 70% de los pacientes que recibieron un tratamiento de cinco días con nitrofurantoína y el 58% de los que recibieron una dosis única de fosfomicina experimentaron una respuesta clínica a los 28 días (p = 0,004), mientras que el 74% y el 63%, respectivamente, experimentaron una respuesta microbiológica en el mismo tiempo (p = 0,04).

"No podemos hablar de estos fármacos sin hablar de algunas de sus importantes limitaciones", enfatizó el Dr. Moenster.

Por ejemplo, algunos pacientes son alérgicos a la combinación trimetoprim-sulfametoxazol, y también existe un riesgo de disfunción renal por utilizar el fármaco, dijo. Una limitación de la nitrofurantoína que se requiere un clearance de creatinina "relativamente alto" para su uso (mayor a 60 ml por minuto), como se indica en el prospecto, mientras que la nitrofurantoína y la fosfomicina no se recomiendan para el tratamiento de la pielonefritis, anotó el Dr. Moenster. Además, solo el régimen de dosis única de fosfomicina está aprobado por la FDA, "aunque los médicos recomiendan dosificaciones alternativas para ciertos pacientes", dijo.

Además de las consideraciones generales de la resistencia a los antibióticos, y la seguridad y la eficacia de los tratamientos, alentó a los asistentes a considerar sus propias tasas de resistencia local cuando tengan que elegir un tratamiento de ITU para pacientes ambulatorios. Por ejemplo, en 2020, el St. Louis Health Care System del estado de Virginia identificó altos niveles de susceptibilidad de E. coli a nitrofurantoína (92%) pero niveles más bajos de susceptibilidad a trimetoprimsulfametoxazol (72%).

"Este es uno de los mejores ejemplos en los que puedo pensar en términos de basar sus decisiones en su antibiograma local", dijo el Dr. Moenster.

El Dr. Moenster informó tener relaciones financieras con Allergan-AbbVie y Shionogi.

Resistencia a antibióticos de relevancia clínica en un hospital de Corrientes

Micaela A. Gritti Ma, Melo Favalesso M . Gómez Capará LG, Peichoto ME *MEDICINA (Buenos Aires)* 2021; 81: 946-953

https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol81-21/n6/946.pdf

Resumen

Las bacterias productoras de carbapenemasas están involucradas en infecciones y colonizaciones y se asocian a elevada morbimortalidad. Su identificación facilita el diseño y la implementación de intervenciones dirigidas a reducir el riesgo de infecciones y óbitos. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de microorganismos productores de carbapenemasas en el principal hospital público de la ciudad de Corrientes, Argentina, y determinar sus perfiles de susceptibilidad a antibióticos comúnmente usados en la práctica clínica.

Se incluyeron 674 muestras clínicas provenientes del mismo número de adultos de las diferentes unidades de internación del Hospital Escuela Gral. José Francisco de San Martín durante el período septiembre-diciembre 2018. La identificación de las bacterias se realizó mediante pruebas bioquímicas manuales y la susceptibilidad a los antimicrobianos se evaluó según las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standars Institute.

Se identificaron 115 bacterias productoras de carbapenemasas de tipo KPC (90, 78%), OXA-ACI (24, 21%) y OXA-163 (~1%). De los 56 (49%) microorganismos involucrados en infecciones, la mayoría de las del tipo KPC (n=32; 57%) mostró sensibilidad solo a amikacina (27/32; 84%), mientras que la mayoría de las del tipo OXA-ACI (n=24; 43%) solo frente a minociclina (17/24; 71%) y colistina (19/24; 79%). En todas las unidades de hospitalización investigadas se comprobó la presencia de microorganismos productores de carbapenemasas y alta frecuencia de resistencia a antimicrobianos de uso habitual en la práctica clínica. Esta información es relevante para adecuar los esquemas terapéuticos y las medidas higiénico-sanitarias a la realidad local.

Consumo de antimicrobianos en farmacias privadas y droguerías brasileñas a la luz del PAN-BR y de la pandemia de covid-19

(Consumo de antimicrobianos nas farmácias e drogarias privadas brasileiras à luz do PAN-BR e da pandemia de covid-19) Caetano MC, Campos MR, Emmerick ICM, Luiza VL

Brazilian Journal of Development, 2022; 8(1)

https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/42293/pdf

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (1)

Tags: resistencia antimicrobiana, resistencia a los antibióticos, intervención para disminuir la resistencia a los antibióticos, programa para disminuir resistencia a antibióticos, consumo de antimicrobianos, dentistas, Brasil, AWaRe, macrólidos, cefalosporinas, azitromicina, penicilina, quinolonas, fluoroquinolonas, amoxicilina y la amoxicilina con clavulanato, prescripción apropiada de antibióticos

Resumen

Introducción: La resistencia microbiana es un grave problema de salud pública. Se estima que será una de las principales causas de muerte en las próximas décadas.

Objetivo: Analizar el perfil del consumo ambulatorio de antimicrobianos (AMB) en farmacias privadas y droguerías de Brasil a la luz del plan de control de la resistencia antimicrobiana¹ (PAN-BR) y de la pandemia de covid-19.

Método: Se realizó un estudio longitudinal y retrospectivo utilizando datos secundarios sobre las ventas de antimicrobianos de uso sistémico en farmacias privadas y droguerías en Brasil desde 2017 hasta 2020. Estos establecimientos estaban registrados en el Sistema Nacional de Gestión de Productos Controlados (SNGPC). El consumo de antimicrobianos se expresó por la cantidad de ventas y dosis diaria definida (DDD) por 1000 habitantes al día (DID). Se utilizó un conjunto de

indicadores para analizar la calidad del consumo ambulatorio de antimicrobianos.

Resultados: Entre 2017 y 2019 se produjo un discreto aumento del consumo de antimicrobianos, seguido de un esperado descenso en 2020, teniendo en cuenta el volumen de ventas y DID de cada año. La mayoría de los consumidores eran adolescentes y mujeres adultas, especialmente en 2020. El año de la pandemia, hubo un cambio en la distribución de las ventas de antimicrobianos entre las macrorregiones de Brasil. La región Norte aumentó su participación en las ventas, impulsada por los estados de Roraima, Acre y Amapá. Hubo un predominio de la prescripción de antimicrobianos por parte de los médicos, sin embargo, destaca la mayor proporción de dentistas que prescribieron antimicrobianos en 2020.

Según la clasificación AWaRe², el consumo de AMB del grupo de acceso se mantuvo cerca del 60% durante todo el periodo. Hubo un aumento relativo del grupo de acceso entre 2017 y 2019, sin embargo, en 2020, aumentó la proporción de ventas de antimicrobianos del grupo de alerta (Watch). En cuanto a los indicadores de calidad, se observa una tendencia al aumento y predominio del consumo del grupo de las penicilinas (J01C) desde 2017 hasta 2019, sin embargo, con valores cercanos al consumo de los grupos de quinolonas (J01M) y macrólidos,

Saúde Brasília DF 2018-2022 https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/publicacoes/pan-br

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/327957/WHO-EMP-IAU-2019.11-eng.xlsx?ua=1

¹ Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única Ministério da

² Ver https://www.who.int/news/item/01-10-2019-who-releases-the-2019-aware-classification-antibiotics y The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use

lincosamidas y estreptograminas (J01F). En 2020, el consumo del grupo J01F aumentó un 21%, superando a los demás grupos.

Considerando los indicadores de consumo relativo, se observó una mayor proporción de uso de penicilinas de mayor espectro en detrimento de las de espectro estrecho; las cefalosporinas de 3ª generación y, sobre todo, los macrólidos tuvieron un aumento significativo del consumo relativo en 2020. Las fluoroquinolonas tienen una gran participación en el consumo de antimicrobianos en Brasil, pero han mostrado una tendencia a la baja. La relación entre amplio de amplio y estrecho espectro (relación A/E) fue de alrededor de 3 durante todo el periodo, siendo aproximadamente tres veces superior entre los dentistas. Las regiones Sureste y Sur, hasta 2019, tenían una razón A/E más alto que el resto de las regiones. Sin embargo, en el año de la pandemia las regiones Norte y Nordeste tuvieron un importante aumento de este

indicador, mientras que en el Norte y el Sur se redujo. El centrooeste del país mantuvo la pauta de aumento durante todo el periodo. Los antimicrobianos más vendidos en los cuatro años de análisis fueron la azitromicina, la amoxicilina y la amoxicilina con clavulanato. La azitromicina se disparó en ventas en 2020, siendo el antimicrobiano más vendido en el año en que comenzó la pandemia.

Conclusión: El consumo total de antimicrobianos por los pacientes externos en Brasil fue menor que en otros países, aunque no parece que se consuman de la manera más adecuada. Parece haber una incipiente implantación de estrategias para promover el uso adecuado de antimicrobianos a nivel ambulatorio, así como en la vigilancia del PAN-BR. La pandemia parece haber influido tanto en la cantidad consumida como en el perfil de uso de los antimicrobianos en Brasil.

Antibióticos de alto consumo en Colombia, excreción en orina y presencia en aguas residuales – una revisión bibliográfica Serna-Galvis EA, Martínez-Mena YL, Porras J, Torres-Palma RA.

Ingeniería y competitividad. 2022;24(1):e30711267. https://doi.org/10.25100/iyc.y24i1.11267

Resumen

Los antibióticos son fármacos relevantes para el tratamiento de enfermedades infecciosas de origen microbiano en humanos y animales, estas sustancias son frecuentemente encontradas en el ambiente, sobre el cual ejercen un impacto negativo.

Considerando esto, la presente revisión bibliográfica se enfoca en los antibióticos de mayor consumo en Colombia, su excreción vía orina y su presencia en aguas residuales, a partir de informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), artículos de investigación, documentos académicos y bases de datos. La revisión de la literatura evidenció que los antibióticos de mayor consumo en Colombia son los betalactámicos (principalmente penicilinas como la amoxicilina, ampicilina y dicloxacilina; y cefalosporinas como la cefalexina, ceftriaxona y cefradina); seguidos por las fluoroquinolonas (como la ciprofloxacina); algunas tetraciclinas (como la doxiciclina); y macrólidos (como

la azitromicina). Estos antibióticos de mayor consumo presentan niveles de excreción (sin cambios) en la orina superiores al 30%, y particularmente la ciprofloxacina, la azitromicina y el sulfametoxazol son encontrados con alta frecuencia en las aguas residuales y ambientales colombianas. Es importante remarcar que el presente trabajo se constituye en un documento de base sobre el consumo, excreción y presencia de antibióticos en aguas residuales de Colombia, con información accesible para la comunidad en general, y representa un punto de partida para trabajos futuros sobre consumo de fármacos, impacto de los antibióticos sobre las aguas ambientales colombianas, e investigaciones sobre alternativas de eliminación de estos fármacos en matrices como la orina.

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

Arcsa impulsa «La Receta se Respeta», en el marco de la Semana de la Concienciación sobre el Uso de Antimicrobianos 2021

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA-Ecuador), 18 de noviembre de 2021

https://www.controlsanitario.gob.ec/arcsa-impulsa-la-receta-se-respeta-en-el-marco-de-la-semana-de-la-concienciacion-sobre-el-uso-de-antimicrobianos-2021/

El uso indiscriminado de antibióticos es una problemática mundial que genera un fenómeno conocido como farmacorresistencia o resistencia a los medicamentos, y que amenaza con derivar en una grave crisis de salud en el mediano plazo.

Por mencionar algunas cifras reveladoras, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de 700 mil personas mueren cada año por bacterias resistentes a los fármacos, y si no se toman medidas, para el 2050 podrían llegar a perderse más de 10 millones de vidas por esta causa.

Por esta razón y en el marco de la Semana Mundial de Concientización sobre el Uso de los Antimicrobianos, que se conmemora cada año entre el 18 y el 24 de noviembre, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (Arcsa) se suma a las acciones globales y refuerza su campaña "La Receta se Respeta", que busca exhortar a las farmacias a no cambiar la prescripción del médico y que los ciudadanos eviten la automedicación.

La acción, que fue lanzada oficialmente el pasado mes de octubre, ha permitido alcanzar un 96% de farmacias y botiquines del territorio nacional, sobre los cuales Arcsa tiene competencia de control; allí se han emitido recomendaciones a los dependientes para que no sugieran sustancias activas distintas a la que presenta el paciente y se les ha brindado material gráfico sobre los riesgos de la automedicación.

"Lastimosamente nuestra sociedad ha normalizado el hecho de 'reciclar' recetas médicas entre familiares y amigos, muchas veces por desconocimiento", manifestó Ana Karina Ramírez,

directora ejecutiva de Arcsa, "y cambiar el fármaco prescrito o automedicarse son riesgos que no presentan consecuencias inmediatas pero sí a largo plazo, más aún si el paciente precisa un tratamiento para el que tiene una resistencia adquirida".

De esta forma, Arcsa trabaja para fortalecer la lucha de las autoridades mundiales de salud contra la resistencia a los antimicrobianos, una gestión crucial para prevenir una grave crisis sanitaria y garantizar el futuro de todos los ciudadanos.

España ultima una red para estrechar la vigilancia de los supermicrobios resistentes a medicamentos Sofía Pérez Mendoza

El Diario.es, 1 de noviembre de 2021

https://www.eldiario.es/sociedad/espana-ultima-red-estrechar-vigilancia-supermicrobios-resistentes-medicamentos 1 8436608.html

Los expertos manejan que tras la sobreutilización de antibióticos en los pacientes con covid-19 han aumentado un 20% las bacterias, hongos y virus que no responden a fármacos, y estiman que esto podría generar más mortalidad que el cáncer en 2050 si no se actúa rápido

— La pandemia de covid-19 ha complicado la batalla contra la amenaza mundial de las superbacterias

Los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) lanzaron el aviso hace más de un año: la covid-19 estaba creando una "tormenta perfecta" para la aparición de infecciones resistentes a los antibióticos en el ámbito sanitario. El uso se disparó, especialmente en los pacientes más graves que requerían de intervenciones médicas muy agresivas, pero no solo. El desconocimiento inicial del virus condujo, a través del método prueba-error, a utilizar indiscriminadamente estos fármacos, también con pacientes menos comprometidos. Un estudio publicado en el Journal of Infection and Public Health en julio de 2020 revela que la mitad de los fallecidos por el SARS-CoV-2 tuvo coinfecciones bacterianas y de hongos. Algunos de estos microorganismos eran resistentes a los medicamentos y el problema se daba con más frecuencia que en otros pacientes, según las primeras detecciones de los CDC.

Se estima que las resistencias antimicrobianas –a bacterias, pero también a los virus y los hongos que no responden a los tratamientos-podrían haber aumentado en torno a un 20% en el contexto epidémico, según la doctora María del Mar Tomás, portavoz de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas v microbióloga del hospital de A Coruña, "aunque se requieren todavía más estudios al respecto". En este escenario, el Ministerio de Sanidad ha dado un paso más en la vigilancia de estos patógenos con la creación de un Sistema de Vigilancia Nacional específica cuyo objetivo es hacer un seguimiento más estrecho de los microorganismos problemáticos con un registro homogéneo para los laboratorios que permita diagnosticar cuán rápido crece el problema, compartir conocimiento y diseñar tratamientos innovadores. Los estudios científicos auguran un futuro negro si no se actúa urgentemente: los supermicrobios podrían generar más mortalidad que el cáncer en 2050.

"Se trata de una creciente amenaza para la Salud Pública. La propagación rápida de bacterias con resistencia a múltiples antibióticos a nivel mundial es especialmente alarmante, ya que estas bacterias limitan las alternativas terapéuticas frente a las infecciones que generan y suponen un aumento de la morbilidad y mortalidad", dice el documento publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps). El texto estaba listo en enero de 2020 pero la pandemia ha retrasado el proceso casi dos años.

700.000 muertes al año

El nuevo sistema, pendiente de incluirse en un real decreto próximamente, es una ampliación de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) –aprobada en 1995– y se llevaba trabajando en él desde principios de 2019, asegura Antonio López, coordinador del Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos en Salud Humana, en conversación con elDiario.es. Ahora se hace, si cabe, más urgente. "Ha habido una brutalidad de pacientes muy graves que han requerido más antibióticos", expone Aurora Fernández-Polo, coordinadora del grupo de atención farmacéutica al paciente con infecciones (AFINF) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Además, la covid-19, aseguran las expertas consultadas, ha enmascarado la detección de bacterias resistentes "y no se ha tenido una identificación adecuada porque estábamos centrados en la pandemia", considera Tomás.

No hay que irse a previsiones apocalípticas del futuro porque ya es una causa de muerte muy importante, cuatro veces superior a los accidentes de tráfico, y supone un gasto extra de 1.500 millones de euros al sistema sanitario

En el mundo fallecen al año 700.000 personas debido a los microbios resistentes, 25.000 en la Unión Europea "Si se extrapola son 4.000 en España. No hay que irse a previsiones apocalípticas del futuro porque ya es una causa de muerte muy importante, cuatro veces superior a los accidentes de tráfico", ilustra López, que aporta además el gasto que supone al sistema sanitario. Unos 1.500 millones de euros extra. No todo su diagnóstico es malo. "La pandemia ha puesto en valor la importancia de la prevención, de estar preparados y tomar medidas antes de que no tenga solución. El objetivo es no alcanzar ese punto y la covid-19 es una lección", señala.

La OMS considera el problema como una de las 10 mayores amenazas para la humanidad. Se trabaja incluso sobre el escenario de que tengan que producirse pasos atrás en los avances de la medicina por el riesgo de infección. Es decir, que se sopese hacer cirugías muy complejas o tratamientos en el campo de la hematología que someten al paciente a inmunosupresión por la amenaza de infectarse con un patógeno resistente.

¿Cómo hemos llegado hasta aquí? Hay varios factores, pero en uno coinciden todos los expertos: hemos abusado de la ingesta de antibióticos. La resistencia se produce cuando las bacterias mutan y se convierten en inmunes a los antibióticos utilizados para tratar las infecciones que provocan. La exposición a los medicamentos –porque son fáciles de tomar y no existe una percepción social de que pueden hacerte daño— es tan grande que

las bacterias que sobreviven se reproducen y se hacen especialmente fuertes.

Hay otra cuestión añadida. Como han tenido un éxito brutal, las farmacéuticas han abandonado la investigación en nuevos tratamientos antimicrobianos también porque la producción de estos medicamentos "se ha abaratado", explican las doctoras. "Es un proceso natural que las bacterias se adapten, siempre van a intentar sobrevivir. El problema es que esto se acelere", puntualiza Fernández-Polo.

"La ciencia abierta es la única manera de avanzar"

Las personas que investigan las superbacterias llevan años colaborando, se conocen y se piden ayuda entre sí ante casos complejos. Por eso, los científicos acogen con los brazos abiertos el nuevo sistema para recoger los datos de manera sistemática. "Todo debería estar accesible para todos, como los genomas de las bacterias. Es la única manera de avanzar, con una ciencia abierta", considera Tomás. "No solo es tener nosotras la información sino compartirla a nivel europeo y mundial con indicadores homogéneos para dibujar el patrón de evolución y a partir de ahí diseñar medidas de prevención y de control".

El documento publicado por el Plan Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos (PRAN) de momento solo desarrolla la primera línea: la relacionada con vigilancia de determinados patógenos como la gonorrea, la tuberculosis o la salmonella (esta última, principal causa de gastroenteritis y enfermedad diarreica, que suele ser leve pero puede virar a grave en niños, personas ancianas o inmunodeprimidas, según la OMS).

Las bacterias en el punto de mira de los microbiólogos, infectólogos y farmacéuticos son fundamentalmente tres: Pseudomona aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y Acinetobacter baumannii, según las expertas consultadas. La nueva red obliga a laboratorios a remitir datos como si el paciente está hospitalizado, su edad y sexo o el centro de procedencia de la muestra. Estará financiada a través de los fondos europeos para la recuperación destinados a la salud pública, incluidos en el proyecto de Presupuestos Generales del Estado, y en ella participarán el Ministerio de Sanidad, a través del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), como coordinador de la Red Nacional de Vigilancia

Epidemiológica; el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII); las comunidades autónomas; y el Comité Coordinador de la Red Nacional de Laboratorios para la vigilancia de microorganismos resistentes.

La exposición a los antibióticos –porque son fáciles de tomar y no existe una percepción social de que pueden hacerte daño– es tan grande que las bacterias que sobreviven se reproducen y se hacen especialmente fuertes

El abordaje del problema no puede entenderse sin otra pata, dicen las expertas, que será el siguiente paso de la nueva red: el desarrollo de nuevos tratamientos que sorteen la resistencia. Una de las líneas más potentes de investigación es la terapia de fagos, siempre en combinación con antibiótico. "Los fagos resensibilizan la bacteria a los antibióticos. Si el mecanismo es la bomba, el fago se une y evita que se expulse el antibiótico", expone Tomás. "Colaboramos con el hospital Virgen Macarena y Virgen del Rocío, donde un paciente presentaba bacteriemia persistente durante un año y medio, con fiebre, malestar... Se le envió un tratamiento que habíamos pedido a un grupo de investigación belga y se le inyectó durante siete días. Después se le dio antibiótico y se resolvió la infección. Fue un éxito", relata la doctora.

De momento, el reto más urgente es reducir severamente la prescripción de antibióticos. Los CDC estiman que cada año se recetan 47 millones de tratamientos con antibióticos en Estados Unidos para infecciones que no los necesitan, como los resfriados o la gripe. "Igual que ahora tenemos más expertos en oncología, necesitamos escuchar más a las personas especialistas en el manejo de las infecciones. Un antibiótico lo puede prescribir cualquier médico, pero debe estar asesorado, con esta situación tan grave, por profesionales más expertos", concluye Fernández-Polo, que asemeja la resistencia a las superbacterias, en el ámbito sanitario, con el cambio climático.

Nota de Salud y Fármacos. Este plan está disponible en este enlace

https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/vigilancia nacional de la resistencia.pdf

Prescripción

Oué no hacer en el tratamiento del asma.

Cadime, 11 de noviembre de 2021

La revista Atención Primaria ha publicado un artículo titulado: Qué no se debe hacer en el manejo terapéutico del asma bronquial. Recomendaciones por consenso Delphi para los médicos que tratan asma [1].

Estas recomendaciones se clasificaron en 4 grupos: abordaron temas de diagnóstico, seguimiento, tratamiento y la prevención de exacerbaciones. Para ello participaron un total de 15 profesionales sanitarios: 9 especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria pertenecientes a los grupos de trabajo de enfermedades respiratorias de tres sociedades científicas (SEMFYC, SEMERGEN, SEMG), 3 neumólogos del área de

Asma de la SEPAR y 3 alergólogos del Comité de Asma de la SEAIC. En cada una de las recomendaciones, se presentan los resultados de las votaciones de los participantes (mediana) en una escala de 1 a 9, siendo 1 el máximo desacuerdo y el 9 el máximo acuerdo.

Respecto al tratamiento general, al ser el asma de una enfermedad inflamatoria, se pone de manifiesto la importancia de los corticoesteroides inhalados y la recomendación de no tratar el asma únicamente con los broncodilatadores de acción corta agonista beta-2 (SABA). Igualmente, se recomienda reforzar la adherencia al tratamiento y la técnica inhalatoria.

En relación al tratamiento de las exacerbaciones se recomienda no usar antibióticos sistémicos en ausencia de signos claros de infección bacteriana y, no tratar las exacerbaciones moderadas o graves sin incluir una pauta corta de corticoesteroides orales.

Al final se presenta la tabla 3 del estudio que muestra los resultados del consenso sobre qué no hacer en el tratamiento del asma.

En relación a este tema se pueden consultar el tema Tratamiento de mantenimiento del asma en adultos: actualización, publicado en el BTA. En el siguiente enlace

https://cadime.es/images/documentos archivos web/BTA/2020/CADIME BTA 2020 35 02.pdf

Atencion Primaria 53 (2021) 102101

	Mediana ^a	Porcentaje de panelista: de acuerdo en primera ronda
Tratamiento general		
No se debe tratar el asma únicamente con broncodilatadores de corta duración (SABA)	8,00	93%
No se deben retirar los corticoides inhalados del tratamiento de mantenimiento	9,00	73%
No se deben utilizar broncodilatadores de larga duración como monoterapia, sin asociar con glucocorticoides inhalados	9,00	100%
No se debe suspender la medicación antiasmática a las embarazadas o los cardiópatas	9,00	93%
No se debe aumentar la dosis de medicación sin verificar la adhesión al tratamiento y la técnica inhalatoria	9,00	100%
No se debe retrasar la derivación a neumólogo o alergólogo de los pacientes con asma grave no controlada	9,00	100%
Tratamiento de las exacerbaciones		
No se debe tratar una exacerbación sin realizar alguna medida objetiva de función pulmonar	8,00	80%
No se debe realizar radiografía de tórax de forma sistemática en las agudizaciones asmáticas	9,00	93%
No se deben utilizar sistemáticamente antibióticos en exacerbaciones en ausencia de signos claros de infección bacteriana	9,00	93%
No se deben tratar las exacerbaciones moderadas o graves sin incluir una pauta corta de corticoides orales	9,00	93%
No se deben administrar corticoides parenterales cuando la vía oral está disponible	9,00	93%

Referencia

Román Rodríguez M. et al. Qué no se debe hacer en el manejo terapéutico del asma bronquial. Recomendaciones por consenso Delphi

para los médicos que tratan el asma. Atención Primaria 2021;53(7). https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656721001359

Dejar de fumar: la terapia conductual y los medicamentos pueden ayudar

(Quitting Smoking: Behavioral Therapy and Medications Can Help)
Worst Pills, Best Pills Newsletter, Agosto de 2021

Traducido por Miguel Miguel Betancourt, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: tabaquismo, reemplazo de nicotina, Habitrol, Nicoderm CQ, Nicorette, Nicotrol, bupropión, Zyban, vareniclina, Chantix

El tabaquismo ha sido durante mucho tiempo una de las principales causas de muerte prematura. Afortunadamente, la terapia conductual basada en la evidencia (como la consejería) y los medicamentos (como los chicles de nicotina) pueden ayudar a dejar de fumar.

Recientemente, investigadores independientes hicieron una revisión sistemática de la evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de varias intervenciones para dejar de fumar. Los

resultados de esta revisión, que había sido solicitada por el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE UU (U.S. Preventive Services Task Force o USPSTF), un panel compuesto por expertos nacionales en prevención de enfermedades y medicina basada en evidencia que trabajan de forma voluntaria y son independientes de las industrias de medicamentos y dispositivos médicos, sirvieron para que el panel elaborara las recomendaciones más recientes para abandonar este hábito [1].

La nueva revisión de la evidencia concluyó que la terapia conductual y la farmacoterapia para dejar de fumar son efectivas

para las mujeres adultas no embarazadas, pero solo las intervenciones conductuales funcionan en las mujeres embarazadas [2].

El costo del tabaquismo

En 2019, aproximadamente 51 millones de adultos estadounidenses informaron haber consumido alguna forma de tabaco [3]. El tabaquismo causa anualmente más de 480.000 muertes prematuras [4] y 16 millones de estadounidenses padecen enfermedades graves inducidas por el tabaquismo, incluyendo varios tipos de cáncer, enfisema, asma, enfermedades cardiovasculares, diabetes, trastornos inmunitarios y problemas reproductivos [5].

Aproximadamente dos tercios de los fumadores dicen que desean dejar de fumar y el 55% intenta hacerlo cada año, pero solo alrededor del 7% lo logra. Aun así, en 2015, en EE UU, casi 53 millones de adultos informaron que habían dejado de fumar, lo que sugiere que la tasa de éxito podría ser del 59% [6].

En consecuencia, dejar de fumar es personalmente bastante desafiante, pero alcanzable. Además, es un objetivo de salud pública por excelencia.

Evidencia para el USPSTF

Un artículo publicado en la edición del 19 de enero de 2021 de la Revista de la Asociación Médica Estadounidense (JAMA) revisó sistemáticamente la efectividad y seguridad de la farmacoterapia, las intervenciones conductuales y los cigarrillos electrónicos (vapeo) para dejar de fumar. Este artículo resumió los resultados de 67 revisiones previas que abordaron la farmacoterapia y las intervenciones conductuales para dejar de fumar.

Entre las 67 revisiones, una analizó 53 ensayos clínicos aleatorios (ECA) que incluyeron a más de 25.000 sujetos y descubrió que la terapia conductual y la farmacoterapia combinadas aumentaron significativamente las tasas relativas de abandono en un 68% a 98%.

Cinco revisiones de la farmacoterapia que incluyeron 336 ECAs con más de 159.000 sujetos encontraron lo siguiente:

- La terapia de reemplazo de nicotina (NRT), disponible como parche transdérmico de nicotina (Habitrol, Nicoderm CQ), goma de mascar o pastilla de nicotina (Nicorette) y aerosol nasal de nicotina o inhalante oral (Nicotrol), aumentó la probabilidad de dejar de fumar (al menos durante seis meses) en un 49% a 61%.
- El bupropión (previamentemente comercializado bajo la marca Zyban) aumentó la probabilidad de dejar de fumar en entre un 49% y un 76%.
- La vareniclina (Chantix) aumentó la probabilidad de dejar de fumar en entre un 106% y un 143%.

Los aumentos absolutos en el abandono del hábito con el uso de farmacoterapia oscilaron en promedio entre el 6% para NRT y el 15% para vareniclina. La revisión sistemática de estos estudios farmacoterapéuticos reveló además que la combinación de diferentes tipos de productos NRT (como parches y chicles) era, en promedio, un 25% más eficaz que usar un solo producto de

nicotina. Además, estos estudios "sugirieron que la vareniclina puede ser superior a la NRT y al bupropión".

El Public Citizen's Health Research Group (HRG) ha designado al bupropión como de uso limitado porque puede causar efectos adversos que incluyen convulsiones y pensamientos suicidas [7].

Las preocupaciones por la seguridad de la vareniclina incluyen efectos neuropsiquiátricos como convulsiones, ataques de pánico y pensamientos suicidas; también tiene otros efectos adversos como ritmo cardíaco anormal, ataque cardíaco y enfermedad cerebrovascular [8]. En consecuencia, el HRG ha clasificado a la vareniclina como un fármaco de último recurso para dejar de fumar: sólo se debe usar si han fallado todos los demás métodos para dejar de fumar.

El artículo de JAMA también resumió los datos de 20 revisiones de estudios sobre el impacto de las terapias conductuales para dejar de fumar, que incluyeron 830 ECAs y más de 500.000 sujetos. En general, estos estudios llevaron a los autores a concluir que había evidencia, entre moderada a alta, sobre el beneficio de tales intervenciones, incluyendo la consejería individual y grupal, así como las interacciones / apoyos utilizando teléfonos móviles. Más específicamente, las intervenciones conductuales resultaron en una abstinencia de tabaco que fue al menos seis meses más larga que la que se obtuvo en los grupos control. Por ejemplo, el consejo médico centrado en dejar de fumar aumentó la probabilidad de éxito en dejar de fumar en un 58% y un 96%.

Finalmente, según el artículo publicado en JAMA, los ECAs que probaron la efectividad de los cigarrillos electrónicos para dejar de fumar encontraron que no había suficiente evidencia de que dicha terapia fuera segura y efectiva. En general, estos estudios revelaron que la tos, las náuseas, la irritación de la garganta y la interrupción del sueño fueron los efectos adversos más frecuentes asociados al vapeo [9].

A pesar de que se ha especulado que los cigarrillos electrónicos pueden reducir el antojo de cigarrillos combustibles, los dispositivos de vapeo no están aprobados por la FDA para dejar de fumar. Además, los efectos tóxicos de los productos de vapeo siguen siendo poco conocidos y entre los jóvenes se han relacionado con el aumento de la adicción a la nicotina, así como con casos raros de enfermedad pulmonar grave y muerte. [10]

Dejar de fumar durante el embarazo

No se encontró evidencia suficiente o no se encontró evidencia de que la NRT ayudara a dejar de fumar a las fumadoras embarazadas, y no se encontraron ensayos que probaran la efectividad del bupropión, la vareniclina o los cigarrillos electrónicos en esta población. Sin embargo, los ensayos de terapia conductual para ayudar a las mujeres embarazadas a dejar de fumar mostraron beneficios, con una evidencia de moderada a fuerte

Específicamente, según el artículo publicado en JAMA, una revisión que incluía a 26 ECAs y más de 12,000 mujeres embarazadas observó que el peso al nacer era, en promedio, 2 onzas superior en los bebés de las madres que recibieron terapia conductual para dejar de fumar durante el embarazo, comparado con los nacidos de las mujeres que recibieron la atención habitual

u las otras intervenciones del grupo control, una diferencia que fue estadísticamente significativa. Además, esta revisión observó que el riesgo relativo de bajo peso al nacer disminuyó, en promedio, en un 17% para los bebés de las mujeres en los grupos de terapia conductual.

Con respecto al efecto de la terapia conductual sobre el abandono del hábito de fumar entre las personas embarazadas, el artículo de JAMA identificó una revisión de 97 ECA y más de 26.000 sujetos que abordó directamente esta pregunta. En general, estos estudios revelaron que la cantidad relativa de abandono exitoso del tabaco entre las mujeres embarazadas tratadas con intervenciones psicosociales aumentó significativamente, en promedio en un 35% en todos los ensayos.

Recomendaciones del USPSTF [11]

Teniendo en cuenta la revisión sistemática de la evidencia, el USPSTF llegó en enero de 2021 a las siguientes conclusiones, que considera de gran certeza:

- El beneficio neto de las intervenciones conductuales y la farmacoterapia aprobada por la FDA para dejar de fumar, solas o combinadas, en los adultos (excluyendo a las mujeres embarazadas) que fuman es sustancial.
- El beneficio neto de las intervenciones conductuales para el abandono del hábito de fumar entre las embarazadas, incluyendo en los resultados perinatales y en el abandono del hábito de fumar es sustancial.

Por el contrario, el USPSTF concluyó que no había pruebas suficientes sobre la efectividad de las intervenciones farmacoterapéuticas para que las mujeres embarazadas dejaran de fumar, ni sobre el uso de cigarrillos electrónicos para que los adultos dejen de fumar, incluyendo las embarazadas.

Por lo tanto, la USPSTF recomendó encarecidamente lo siguiente:

- Los profesionales de la salud deben preguntar a *todos los adultos* sobre el consumo de tabaco, aconsejarles que dejen de consumirlo y proporcionar intervenciones conductuales y farmacoterapia aprobada por la FDA para dejar de fumar a las adultas *no embarazadas* que consumen tabaco.
- Los profesionales de la salud deben preguntar a todas las personas embarazadas sobre el consumo de tabaco, aconsejarles que dejen de consumir tabaco y proporcionar intervenciones conductuales para dejar de fumar a las personas embarazadas que consumen tabaco.

Qué puede hacer

Si fuma, debe intentar dejar de hacerlo. Si ha intentado dejar de fumar en el pasado y recayó, ¡no se preocupe! La mayoría de los fumadores tienen que hacer varios intentos para dejar de fumar antes de finalmente tener éxito.

Si no está embarazada, hable con su médico acerca de una estrategia para dejar de fumar que combine intervenciones probadas de terapia conductual con uno o más productos NRT. Siga cuidadosamente las instrucciones de la etiqueta del NRT para evitar duplicar su dosis de nicotina, especialmente si usa más de una forma (como chicle y un parche).

El bupropión se debe usar solo si las terapias conductuales y los tratamientos NRT fallan repetidamente. La vareniclina se debe usar solo como último recurso. El uso de bupropión o vareniclina debe realizarse bajo la supervisión de un médico y debe ir acompañado de terapia conductual.

Si está embarazada, use solo terapias conductuales para dejar de fumar. Las terapias farmacéuticas, incluida la NRT, deben evitarse hasta después de que nazca su bebé.

Referencias

- US Preventive Services Task Force. Interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(3):265-279.
- Patnode CD, Henderson JT, Coppola EL, et al. Interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant persons; updated evidence report and systematic review. *JAMA*. 2021;325(3):280-298.
- 3. Cornelius ME, Wang TW, Jamal A, et al. Tobacco product use Among adults United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(46):1736-1742.
- Centers for Disease Control and Prevention. Tobacco-related mortality. April 28,
 2020. https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/tobacco_related_mortality/index.htm. Accessed June 14, 2021.
- Centers for Disease Control and Prevention. Office on Smoking and Health. Let's Make the Next Generation Tobacco-Free: Your Guide to the 50th Anniversary Surgeon General's Report on Smoking and Health. July
 - 2015. https://www.hhs.gov/sites/default/files/consequences-smoking-consumer-guide.pdf. Accessed June 14, 2021.
- Babb S, Marlarcher A, Schauer G, et al. Quitting smoking among adults — United States, 2000–2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;65(52):1457-1464.
- 7. Bupropion (ZYBAN) for smoking cessation. August 2018. https://www.worstpills.org/newsletters/view/1216. Accessed June 15, 2021
- 8. Review of varenicline (CHANTIX) for smoking cessation. November 2018. https://www.worstpills.org/newsletters/view/1230. Accessed June 15, 2021.
- Patnode CD, Henderson JT, Coppola EL, et al. Interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant persons; updated evidence report and systematic review. *JAMA*. 2021;325(3):280-298.
- National Institute of Drug Abuse. National Institutes of Health. Vaping devices (electronic cigarettes) DrugFacts. January 2020. https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/vaping-devices-electronic-cigarettes. Accessed June 14, 2021.
- US Preventive Services Task Force. Interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(3):265-279.

"Sorprendente" falta de beneficio al agregar palbociclib a la terapia endocrina en cáncer de mama temprano positivo a receptores hormonales

('Surprising' Lack of Benefit to Adding Palbociclib to Endocrine Therapy in Early HR+/HER2- Breast Cancer)
Roxanne Nelson
Medscape 10 de diciembre de 2021
Traducido español por Medscape en español
https://www.medscape.com/viewarticle/964601 y

Los resultados finales de un gran ensayo de fase 3 confirman que no hay beneficio de agregar palbociclib a la terapia endocrina en el cáncer de mama temprano con receptores hormonales (RH) positivos y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo.[1]

Dos años de palbociclib adyuvante agregado a la terapia endocrina no mejoraron la sobrevida libre de enfermedad invasiva ni ningún otro criterio de valoración de eficacia en pacientes con cáncer de mama en estadio II a III con receptor hormonal positivo y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo.

"Estos hallazgos definitivos del ensayo PALLAS, ya indicados por un análisis preliminar, son sorprendentes dada la eficacia establecida de palbociclib y otros inhibidores de CDK4/6i en el cáncer de mama avanzado", según el autor principal, Dr. Michael Gnant, profesor en el Departamento de Cirugía en la Medical University of Vienna, en Austria, y sus colaboradores.

Puede acceder al resto del artículo en español en https://espanol.medscape.com/verarticulo/5908263

Carga anticolinérgica: recomendaciones

Boletín Terapéutico Andaluz, 2021; 36(2)

https://cadime.es/images/documentos archivos web/BTA/2021/CADIME BTA 2021 36 02.pdf

- Los fármacos anticolinérgicos son muy utilizados en personas de avanzada edad, que son más susceptibles a sus efectos adversos.
- Se han asociado a mayor riesgo de caídas, deterioro de la función física y cognitiva, y mortalidad, aunque las evidencias no son concluyentes. Los efectos adversos son acumulativos, variables, dosis-dependientes y muchos se manifiestan a largo plazo.
- La carga anticolinérgica (CA) se define como el efecto acumulativo de tomar uno o más medicamentos que pueden desarrollar efectos anticolinérgicos adversos. Su cuantificación es esencial en pacientes de edad avanzada (sobre todo en los más vulnerables) para evaluar el riesgo anticolinérgico y adoptar las medidas necesarias para reducirlo.
- Para cuantificar la CA, existen diferentes herramientas que no son directamente comparables. En nuestro medio, la Anticholinergic Burden Calculator permite conocer la CA de cada paciente e identificar los fármacos sobre los que se puede actuar para optimizar el tratamiento.
- En personas de edad avanzada (especialmente los más vulnerables), se recomienda evitar o minimizar el uso de fármacos anticolinérgicos y sobre todo su administración

- concomitante; prescribirlos para una indicación clara y precisa, a dosis bajas, durante el menor tiempo posible y priorizar los de actividad baja.
- Hay que cuantificar la CA antes de su prescripción y después de forma regular; y hacer un seguimiento del tratamiento, para detectar efectos adversos anticolinérgicos; con especial precaución en casos de demencia, deterioro cognitivo o caídas.
- Si se sospechan o se detectan efectos adversos anticolinérgicos y/o la CA de un paciente es alta o muy alta, se debe optimizar el tratamiento y plantear la reducción de la CA y la deprescripción de anticolinérgicos.
- La deprescripción de anticolinérgicos debe realizarse tomando la decisión de forma conjunta con el paciente, priorizando el orden de retirada, fármaco a fármaco y de forma directa o gradual, según los casos. Puede hacerse sustituyendo el fármaco por una alternativa no farmacológica o por otro fármaco con menor actividad anticolinérgica (del mismo o de otro grupo); o también, reduciendo la dosis o la frecuencia de administración.

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

Tratamiento farmacológico del glaucoma de ángulo abierto: actualización

Boletín Terapéutico Andaluz, 2021; 36(3)

https://cadime.es/images/documentos_archivos_web/BTA/2021/CADIME_BTA_2021_36_03.pdf

• El glaucoma es una neuropatía óptica crónica y progresiva que provoca pérdida del campo visual. Es la segunda causa de ceguera después de las cataratas y la causa principal de ceguera

irreversible. El glaucoma de ángulo abierto (GAA) es la forma clínica más frecuente en nuestro medio.

- El factor de riesgo más importante para el desarrollo de glaucoma es la presión intraocular elevada (>21 mmHg), que además es el único factor causal modificable. Otros factores de riesgo son: edad avanzada, antecedentes familiares, miopía, córnea delgada y comorbilidades como: diabetes, hipotiroidismo y enfermedad cardiovascular. Ciertos medicamentos pueden provocar un GAA iatrogénico.
- El GAA se produce por dificultad del drenaje del humor acuoso, que se acumula y provoca el aumento de la presión intraocular (PIO).
- El único tratamiento probado del GAA es la reducción de la PIO, que retrasa el comienzo y/o la progresión del glaucoma y la pérdida de campo visual.

- Las opciones disponibles para reducir la PIO son el tratamiento farmacológico, la cirugía y trabeculoplastia con láser.
- En ausencia de contraindicaciones, el tratamiento inicial de elección es el tratamiento farmacológico en monoterapia por vía tópica oftálmica.
- La cooperación del paciente (adherencia y persistencia) es necesaria para obtener una reducción efectiva de la PIO y prevenir la progresión del glaucoma.

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

Eficacia y seguridad de los fármacos modificadores de la enfermedad para la osteoartritis de rodilla y cadera: revisión sistemática y metaanálisis en red (The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis—a systematic review and network meta-analysis)

Yang W, Sun C, He SQ. et al.

J Gen Intern Med 2021;36: 2085–2093 (2021). https://doi.org/10.1007/s11606-021-06755-

zhttps://link.springer.com/article/10.1007/s11606-021-06755-z

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Salud y Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: osteoartritis, glucosamina, condroitina, estroncio, vitamina D, doxiciclina, eficacia clínica

Resumen

Antecedentes: La osteoartritis (OA) es frecuente y onerosa para los pacientes y los sistemas de salud.

Objetivo: El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de los fármacos modificadores de la enfermedad en adultos con osteoartritis de rodilla y cadera.

Métodos: Realizamos búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE, EMBASE y Web of Knowledge sin restricciones de idioma, publicación o fecha, es decir se incluyeron todos los documentos identificados hasta noviembre de 2018. Se seleccionaron todos los ensayos controlados aleatorios que evaluaron 12 clases de fármacos modificadores de la enfermedad en adultos con osteoartritis que incluían un periodo de seguimiento de al menos 12 meses. Los efectos terapéuticos se evaluaron con metanaálisis por pares y de redes. Los resultados incluyeron el dolor, la función, la anchura mínima del espacio articular o el volumen del cartílago, la progresión radiográfica y el reemplazo articular total. También se realizaron análisis de la seguridad de los fármacos.

Resultados: Se incluyeron 28 ensayos controlados aleatorios con 11.890 pacientes. La glucosamina y la condroitina mejoraron mínimamente tanto la estructura (anchura mínima de la articulación o el volumen del cartílago: resultados del metaanálisis de red: glucosamina: Desviación estándar de la media (DEM) 0,16; IC del 95% [0,04, 0,28], condroitina: DEM 0,21 [0,10, 0,32]) y los síntomas (glucosamina: dolor: - 0,15 [-0,25, - 0,05]; función: - 0,17 [- 0,28, - 0,07], condroitina: dolor: -0,06 [-0,15, 0,03], y función: -0.15 [-0.26, -0.03]). El estroncio demostró una mejora en la estructura (anchura mínima de la articulación o volumen del cartílago: 0,20 [0,02, 0,38]), y la vitamina D en los síntomas (dolor: -0,15 [-0,27, -0,03]; función: - 0,18 [- 0,31, - 0,06]). Aunque la doxiciclina también demostró un ranking de eficacia favorable, su perfil de seguridad fue pobre (retirada: riesgo relativo en metaanálisis de red 1,69 [1,03, 2,75]). Los efectos terapéuticos de otros medicamentos no se clasificaron tan bien.

Discusión: La glucosamina y la condroitina produjeron beneficios estadísticamente significativos, pero clínicamente cuestionables a largo plazo sobre la estructura y los síntomas, aunque ambos tuvieron perfiles de seguridad favorables. El estroncio mejoró la estructura y la vitamina D mejoró los síntomas. Aunque la doxiciclina se clasificó con eficacia favorable, su perfil de seguridad fue pobre. Ninguna de las 12 clases de fármacos parece tener un beneficio clínicamente significativo a largo plazo.

Medicamentos biológicos en migraña, hiperlipemias y asma

INFAC, 2021; 29 (8)

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2021/es_def/adjuntos/INFAC__Vol-29-n-8-Medicamentos-biologicos.pdf

En este boletín se recogen algunos aspectos relacionados con los medicamentos biológicos indicados en la profilaxis de la migraña, en las hiperlipemias y en el asma, patologías inicialmente diagnosticadas y tratadas en atención primaria, pero que en estadios más graves se tratan en atención especializada. Aunque son medicamentos de prescripción y dispensación exclusivamente hospitalaria, puede resultar de interés para los médicos de atención primaria conocer sus características generales, efectos secundarios y lugar en terapéutica.

Los medicamentos biológicos se autorizan en la Unión Europea (UE) a través de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) mediante un procedimiento centralizado. La legislación establece que los medicamentos biológicos, tanto los de referencia como los biosimilares, están sujetos a un seguimiento adicional particularmente riguroso e intensivo por parte de las autoridades sanitarias, por lo que en el etiquetado figura el símbolo ▼. Las empresas que solicitan la autorización de comercialización de un medicamento biológico en la UE deben presentar un Plan de Gestión de Riesgos, que es específico para cada producto, incluyendo un Plan de Farmacovigilancia y medidas de minimización de riesgos. Siempre se aplican estrictos controles de calidad a fin de garantizar que, a pesar de la inherente variabilidad, los diversos lotes sean homogéneos y las diferencias no afecten a la seguridad ni a la eficacia del medicamento.

Uno de los problemas que pueden presentar los medicamentos biológicos es la inmunogenicidad, es decir, la capacidad del sistema inmunitario para reconocer las proteínas extrañas y reaccionar contra ellas, lo que se traduciría en falta de eficacia por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y/o reacciones anafilácticas. Sin embargo y por lo general, los medicamentos biológicos no suelen ocasionar respuesta inmunitaria o si se produce, esta es muy limitada. Las reacciones adversas de naturaleza inmunitaria (por ejemplo, reacciones relacionadas con una infusión o las aparecidas en el lugar de inyección) no suelen ser graves y es infrecuente que puedan suponer un riesgo para la vida de la persona.

Medicamentos biológicos para la profilaxis de la migraña

De acuerdo con la Sociedad Española de Neurología (SEN), el tratamiento preventivo está indicado en los pacientes que sufren tres o más crisis de migraña al mes o, en caso de menor frecuencia, en situaciones de especial duración o intensidad, escasa respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático, en pacientes que presentan auras prolongadas o con sintomatología basilar, o los que tienen una crisis epiléptica en el seno de un ataque de migraña. Asimismo, estaría indicado cuando existe riesgo de abuso de fármacos o este ya está presente.

Como profilaxis de primera línea, los tratamientos recomendados son: betabloqueantes (propranolol, metoprolol), antiepilépticos (topiramato o ác. valproico), calcioantagonistas (flunarizina) o antidepresivos (amitriptilina). Y en pacientes con migraña crónica en caso de contraindicación, intolerancia o falta de respuesta, se puede usar en algunos casos toxina botulínica.

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico disponible para la profilaxis de la migraña tres anticuerpos monoclonales: erenumab, fremanezumab y galcanezumab.

Son fármacos de prescripción y dispensación hospitalaria a pacientes ambulatorios. La eficacia y seguridad de los 3 medicamentos es muy similar y no se puede considerar la superioridad de ninguno de ellos. Se carece de datos comparativos directos con otras alternativas en profilaxis de migraña, como topiramato, toxina botulínica, betabloqueantes, flunarizina o amitriptilina.

Dado que el beneficio demostrado por los medicamentos biológicos para el tratamiento preventivo de la migraña es moderado, que no se han comparado con un control activo, que se trata de una nueva clase de anticuerpos monoclonales de la cual se desconoce la eficacia y seguridad a largo plazo y que la evidencia actual no permite establecer la secuencia de tratamientos más adecuada para la profilaxis de la migraña, parece razonable, hoy por hoy, reservar estos tratamientos biológicos para los pacientes que no hayan respondido a los otros medicamentos preventivos, que no los toleren o en quienes estén contraindicados. Además, su coste es muy superior al de las alternativas

Medicamentos biológicos en hiperlipemias

Existen situaciones clínicas de alto riesgo cardiovascular asociadas a elevaciones importantes de c-LDL en las que las estatinas, junto con la intervención en el estilo de vida, obtienen resultados limitados. Asimismo, un porcentaje significativo de pacientes (entre un 10-15% en datos de práctica clínica) presentan intolerancia a estatinas, principalmente por mialgia acompañada de elevaciones significativas de creatina kinasa (CK), que pueden llegar a miositis y rabdomiolisis en los casos más severos.

Los inhibidores de la PCSK9 (proproteina convertasa subtilisina/kexina tipo 9) alirocumab y evolocumab son un nuevo grupo de anticuerpos monoclonales con una acción hipolipemiante intensa, aunque se traduce en una modesta reducción de las complicaciones cardiovasculares en prevención secundaria.

El tratamiento con estatinas aumenta la concentración de la PCSK9 circulante, por lo que la combinación de estos anticuerpos con estatinas potencia su efecto.

Son fármacos de prescripción y dispensación hospitalaria a pacientes ambulatorios, siempre asociados a una dieta baja en grasas y a la dosis máxima tolerada de estatinas y que cumplan los criterios específicos para su prescripción aprobados por Osakidetza. Debe cumplimentarse un formulario de uso (inicio y seguimiento) y confirmar de manera periódica la adherencia al tratamiento (con control a las 8 semanas del inicio y periódicamente cada 6 meses). Además, debe considerarse la suspensión del tratamiento si el paciente no lo tolera o no mejora los niveles de c-LDL a las 8 semanas o se produce una pérdida de

eficacia.

No se dispone de evidencia de superioridad de un principio activo sobre otro. En prevención secundaria, las importantes reducciones del c-LDL se traducen en reducciones muy modestas de eventos cardiovasculares y no existen datos de reducción de morbimortalidad en prevención primaria14,15. Por lo tanto, aunque el tratamiento con IPCSK9 puede ser muy eficaz para reducir el c-LDL y los eventos cardiovasculares de manera adicional al efecto de las estatinas o la ezetimiba, si se tiene en cuenta su precio y la poca información que existe sobre su seguridad a largo plazo, solo es coste-efectivo para pacientes con riesgo cardiovascular muy alto, verificando la adecuada adherencia al tratamiento y realizando un seguimiento periódico de la tolerancia y la consecución de los objetivos terapéuticos.

Medicamentos biológicos en asma grave no controlada

Se denomina asma grave no controlada (AGNC) a la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis elevadas junto con un agonista $\beta 2$ de larga duración (LABA) en el último año, o bien glucocorticoides orales (GCO) durante al menos seismeses del mismo periodo.

Actualmente, se dispone de varias alternativas de fármacos biológicos para el tratamiento del AGNC, tanto en el fenotipo alérgico como en el eosinofilico. Existen tres anticuerpos

monoclonales comercializados que bloquean la interleucina 5 (IL-5) como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma grave no controlada eosinofílica: mepolizumab, benralizumab y reslizumab. Por otra parte, omalizumab, que se une específicamente a la IgE, está disponible como tratamiento adicional en asma persistente grave alérgica mediada por IgE12. Aproximadamente un 30% de los pacientes con asma eosinofílica también presentan signos y síntomas compatibles con asma alérgica, por lo que podrían tratarse con ambos grupos de fármacos.

Mepolizumab, reslizumab y benralizumab están indicados para el AGNC de fenotipo eosinofílico. Omalizumab está indicado para el AGCN de fenotipo alérgico. En el AGNC de fenotipo mixto se pueden utilizar los 4 anticuerpos monoclonales. Son fármacos de prescripción y dispensación hospitalaria a pacientes que cumplan los criterios específicos para su prescripción aprobados por Osakidetza. Debe cumplimentarse un formulario de uso (inicio y seguimiento) y confirmar de manera periódica la adherencia al tratamiento. Además, debe considerarse la suspensión del tratamiento si el paciente no mejora el control de las exacerbaciones o los síntomas a los 6 meses de iniciar el tratamiento o en los posteriores controles de seguimiento.

Puede leer el documento en español en el enlace que aparece en el encabezado

Infecciones cutáneas bacterianas en el adulto

Rosa Madridejos Mora, Núria Barriendos

Butlletí d'Informació Terapéutica

https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/6525/BIT 2021 32 02 cas.pdf

Resumen

Las infecciones cutáneas bacterianas son uno de los motivos de consulta más frecuentes por causa infecciosa en la Atención Primaria, seguidas de las infecciones respiratorias y urinarias. El tipo y la gravedad de la infección depende de la profundidad y del compartimento de la piel afectada. Puede ser una infección primaria si se produce sobre piel sana, o secundaria si se produce sobre lesiones previas. Este Boletín revisa el tratamiento de las infecciones cutáneas más frecuentes como el impétigo, la erisipela, la celulitis, la foliculitis, la hidrosadenitis supurativa, el acné y las infecciones por mordeduras.

En el abordaje de las infecciones cutáneas se recomienda

tratamiento empírico, y solo en los casos en los que no evoluciona favorablemente se recomienda solicitar un estudio microbiológico. Las infecciones superficiales generalmente solo requieren un buen lavado, la utilización de antisépticos y limitar el uso de antibióticos tópicos ya que generan resistencias de forma rápida. El tratamiento con antibióticos por vía oral se debe reservar para las formas más graves o para pacientes de alto riesgo. La duración de los tratamientos deberá ser lo más corta posible, habitualmente no más de 5 días.

Puede leer el documento en español en el enlace que aparece en el encabezado

Consideraciones de seguridad en la prescripción de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), a través de una revisión de revisiones sistemáticas

Olry de Labry Lima A, Salamanca-Fernández E, Alegre del Rey EJ et al. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 2021; 44 (2) https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/83166

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se encuentran entre los medicamentos más consumidos mundialmente. Esto hace necesario realizar una síntesis amplia de la evidencia disponible sobre la prescripción segura y adecuada

Resumen del Autor: Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se encuentran entre los medicamentos más consumidos mundialmente. Esto hace necesario realizar una síntesis amplia de la evidencia disponible sobre la prescripción segura y adecuada de AINEs en pacientes con enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, hipertensión, insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática y en población general.

Para ello se ha realizado una revisión de revisiones sistemáticas. El uso de AINEs se asoció a una probabilidad significativamente mayor de hepatotoxicidad y daño renal y un mayor riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardíaca. Teniendo en cuenta el aumento del riesgo cardiovascular, hepático y renal, la prescripción de AINEs debe realizarse con cautela, considerando la duración del tratamiento y la situación del paciente. Por ello,

se debe informar a los pacientes sobre sus posibles consecuencias para la salud así como garantizar un seguimiento adecuado de los mismos

Puede leer el documento completo en el enlace que aparece en el encabezado (castellano e inglés)

Antipsicóticos para el tratamiento de síntomas del comportamiento en las demencias

Cadime, 25 de noviembre de 2021

https://cadime.es/noticias/destacados/879-antipsic%C3%B3ticos-para-el-tratamiento-de-s%C3%ADntomas-del-comportamiento-en-las-demencias.html

El boletín de Información Farmacoterapéutica de la Comunitat Valenciana ha publicado una revisión titulada: <u>Papel de los antipsicóticos en el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales de los pacientes con demencia. Optimizando su prescripción que está disponible en http://www.san.gva.es/documents/152919/9198888/Revista-4-ANTIPSICOTICOS.pdf</u>

El documento contiene recomendaciones basadas en la evidencia sobre el diagnóstico de la situación, prescripción adecuada para el tratamiento de esta población y también presenta propuestas para la deprescripción cuando la relación beneficio riesgo lo aconseja.

En las conclusiones del artículo figuran:

- La eficacia de estos fármacos en el tratamiento de estos pacientes es limitada.
- La elección del antipsicóticos debe hacerse tras una valoración beneficio-riesgo individualizada, atendiendo a las

- necesidades del paciente y al perfil de efectos adversos potenciales del tratamiento.
- El tratamiento se debe revisar periódicamente (cada 3-6 meses).
- La deprescripción puede realizarse de forma efectiva y segura.

Al final del artículo, que se puede acceder en el enlace que aparece en el encabezado, se reproduce el algoritmo para el uso de antipsicóticos en personas con demencia que facilita la consideración de cuando iniciar tratamiento, así como cuando plantear la deprescripción. También se reproducen las tablas que resumen las indicaciones y posología de antipsicóticos en el tratamiento de demencias, su utilización en función del tipo de demencia y comparación del perfil de seguridad.

En relación con este tema, puede consultarse el boletín <u>Antipsicóticos para el tratamiento de síntomas del comportamiento en las demencias</u> en https://cadime.es/images/documentos archivos web/BTA/2018/CADIME_BTA_33_03.pdf

Finalización del tratamiento antidepresivo

Rev Prescrire 2021; 41 (450):288-290

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: síndrome de abstinencia, reducción gradual de tratamiento con antidepresivos, deprescripción, amitriptilina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de noradrenalina, venlafaxina, duloxetina, anticoagulantes orales, antiepilépticos

- Cuando se retira gradualmente un fármaco antidepresivo durante un período inferior a las cuatro semanas es frecuente que se produzca síndrome de abstinencia. Si estos síntomas se confunden con una recaída, es posible que el paciente continue tomando el antidepresivo de forma innecesaria.
- Los escasos datos de evaluación comparativa disponibles sugieren que es más dificil dejar un antidepresivo cuando su semivida plasmática es inferior a las 24 horas, después de un uso prolongado o cuando se han empleado dosis altas. La reducción gradual de la dosis ayuda a un cese exitoso.
- Los programas de retirada del tratamiento antidepresivo que se han propuesto se basan principalmente en la opinión de expertos. Por lo general, se trata de ir reduciendo un 10% de la dosis diaria

cada 1-4 semanas, dependiendo de los síntomas experimentados por el paciente. Las formas líquidas orales a veces son útiles para ajustar la dosis.

A menudo los pacientes experimentan síndrome de abstinencia al finalizar un tratamiento antidepresivo después de un uso prolongado (a) [1-3].

¿Cuáles son los síntomas habituales asociados con la retirada del tratamiento antidepresivo? ¿Qué estrategias son efectivas para minimizar estos síntomas?

Síntomas variados. Tras la interrupción abrupta del tratamiento antidepresivo se puede producir una variedad de síntomas, generalmente en unos días: síntomas inespecíficos como cefalea, dolores corporales, fatiga, sudoración, temblor, palpitaciones, náuseas, dolor abdominal y disminución del apetito; trastornos neurosensoriales como mareos, hormigueo, ardor o sensaciones de "descarga eléctrica", acúfenos y alteraciones visuales; trastornos del sueño; y trastornos psiquiátricos como ansiedad,

ataques de pánico, impulsividad, agresividad e ideación suicida [2, 4-6].

En un estudio con 580 pacientes con síndrome molesto de abstinencia de antidepresivos, alrededor del 85% experimentó síndrome de abstinencia durante al menos dos meses [6]. El síndrome de abstinencia es más frecuente o grave cuanto mayor sea la duración del tratamiento o la dosis [7-10].

La retirada del tratamiento antidepresivo a veces provoca inestabilidad emocional, con ansiedad, déficit de confianza en uno mismo y miedo a las recaídas. La semejanza entre algunos de los síntomas causados por la retirada del tratamiento antidepresivo y los síntomas que llevaron al paciente a tomar un antidepresivo en primer lugar implica que la abstinencia puede confundirse con una recaída, lo que a veces motiva al paciente a reanudar la terapia con antidepresivos de forma innecesaria [7, 11]. Si se reintroduce el antidepresivo, los síntomas de abstinencia del antidepresivo suelen desaparecer rápidamente durante los días siguientes [8].

Aparentemente más frecuente con los antidepresivos con una semivida corta. Se han notificado casos de síndrome de abstinencia con todas las clases de antidepresivos, en particular: antidepresivos tricíclicos como amitriptilina; inhibidores "selectivos" de la recaptación de serotonina (ISRS) tales como fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram y escitalopram; e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina como venlafaxina y duloxetina [4, 5, 8, 11].

Según una revisión sistemática de 14 estudios con un total de 5.299 pacientes, entre el 27% y el 86% de los pacientes desarrollaron síndrome de abstinencia tras el cese abrupto del tratamiento antidepresivo, dependiendo del estudio [6]. En otros cuatro estudios, ninguno de ellos financiado por una empresa fabricante de antidepresivos, alrededor del 45% de los pacientes calificaron la intensidad de su síndrome de abstinencia como grave [6].

Estos síntomas parecen ocurrir con mayor frecuencia con los antidepresivos que tienen una semivida plasmática corta, generalmente no superior a 24 horas. Este es el caso, por ejemplo, de paroxetina, duloxetina y venlafaxina [2, 7, 8, 12].

Apoyo a los pacientes durante la retirada del tratamiento antidepresivo. A partir de los datos de evaluación comparativa disponibles a principios de 2021, no se puede establecer los regímenes terapéuticos óptimos de retirada progresiva del tratamiento antidepresivo. Los programas que se han propuesto se basan generalmente en la experiencia práctica de especialistas y de otros pacientes.

Cuando se quiera iniciar la retirada de un antidepresivo, es importante evaluar la capacidad individual del paciente y su red de apoyo para hacer frente a la aparición de inestabilidad emocional; deben tenerse en cuenta sus circunstancias de vida y la disponibilidad de apoyo de profesionales de la salud, amigos o familiares [9].

También es importante analizar y anticipar cualquier interferencia con otros psicotrópicos farmacológicos o no farmacológicos que utilice el paciente: el riesgo adicional de

síndrome de abstinencia si se suspenden varios psicotrópicos simultáneamente, o el riesgo de que el paciente compense la reducción de antidepresivos con el aumento de otras sustancias psicotrópicas. Además, la tasa de reducción gradual debe adaptarse para permitir que los pacientes se ajusten y pongan en práctica alternativas a la medicación [10].

Algunos pacientes, cuando se les avisa sobre los síntomas temporales que deberán afrontar, logran dejar el tratamiento antidepresivo sin apoyo [9, 11, 13]. Otros se beneficiarán de recibir ayuda para organizar la retirada del fármaco, teniendo en cuenta la probabilidad de que a lo largo del tiempo aparezcan síntomas y programando consultas de apoyo en caso necesario [7, 10].

Reducción gradual de la dosis. Según varios ensayos aleatorizados, es más probable que se produzca un síndrome de abstinencia si los antidepresivos se retiran durante un período inferior a cuatro semanas que si se hace durante un período más prolongado [8, 14]. La retirada progresiva contribuye a un cese exitoso [8, 13].

En general, se recomienda que la dosis diaria se reduzca en un 10%, o solo un 5%, cada 1-4 semanas, dependiendo de los síntomas que experimente el paciente [8, 10, 13].

Cuando estén disponibles, las soluciones orales facilitan la retirada progresiva, siempre que el paciente sepa utilizar el dispositivo de dosificación [15]. Sin embargo, las diferentes formas del mismo fármaco no siempre son bioequivalentes. Por ejemplo, la biodisponibilidad de citalopram en la forma líquida oral es aproximadamente un 25% mayor que la del citalopram en forma de comprimidos. Por tanto, pasar de comprimidos a la misma cantidad de citalopram en su forma líquida oral constituiría un aumento de la dosis [16].

Cuidado con las interacciones farmacológicas inducidas por la retirada. Los antidepresivos ISRS inhiben varias isoenzimas del citocromo P450. Deben tenerse en cuenta las interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por estas isoenzimas. Durante el período de retirada debe prestarse especial atención a las posibles interacciones con anticoagulantes orales y antiepilépticos [3]. También deben tenerse en cuenta las interacciones farmacodinámicas. Por ejemplo, la pérdida del antagonismo de los fármacos que reducen la presión arterial o ralentizan la frecuencia cardíaca potenciará estos efectos.

En la práctica: considerar la retirada desde el inicio del tratamiento antidepresivo. Es frecuente que los pacientes experimenten síndrome de abstinencia cuando dejan de tomar un antidepresivo. Estos síntomas a veces se parecen a los que ocasionaron la prescripción del antidepresivo, incluyendo la inestabilidad emocional. Advertir a los pacientes sobre el síndrome de abstinencia les ayuda a evitar confundir estos síntomas con la recurrencia de la depresión. Cuanto más dure el tratamiento antidepresivo y más bruscamente se retire, peor será el síndrome de abstinencia. Resulta útil, desde el comienzo mismo de la terapia antidepresiva, informar a los pacientes del riesgo de sufrir síntomas de abstinencia si abandonan el tratamiento de forma abrupta, así como de los beneficios de limitar la duración del tratamiento en la medida de lo posible y de seguir un programa de reducción gradual de la dosis. Un

programa de retirada típico consiste en la reducción de la dosis del antidepresivo en un 10% cada 1-4 semanas.

a- Varios fabricantes de antidepresivos utilizan el término "síndrome de retirada" en lugar de la expresión habitual, síndrome de abstinencia. El objetivo principal de buscar una denominación diferente parece ser trivializar la realidad de la dependencia de los antidepresivos (ref. 17).

Búsqueda bibliográfica hasta el 27 de enero de 2021

- Psycom "Prendre un médicament antidépresseur" Septiembre 2016: 28 páginas.
- Keks N et al. "Switching and stopping antidepressants" Aust Prescr 2016; 39 (3): 76-83.
- Prescrire Rédaction "Patients déprimés" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2021.
- Fava GA et al. "Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review" *Psychother Psychosom* 2015; 84 (2): 72-81.
- Fava GA et al. "Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: systematic review" *Psychother Psychosom* 2018; 87 (4): 195-203 + extras: 24 páginas.
- Davies J & Read J "A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: are guidelines evidence-based?" *Addict Behav* 2019; 97: 111-121.
- 7. Mind "Making sense of coming off psychiatric drugs" Septiembre 2005: 15 páginas.
- 8. Horowitz MA and Taylor D "Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms" *Lancet Psychiatry* 2019; 6 (6): 538-546.
- 9. Hall W "Harm reduction guide to coming off psychiatric drugs" The Icarus Project and Freedom Center, Junio 2012: 52 páginas.
- 10. Ashton CH "Benzodiazepines: how they work and how to withdraw" 2002. www.benzo.org.uk acceso 19 de febrero de 2020.
- 11. Fava GA & Belaise C "Discontinuing antidepressant drugs: lesson from a failed trial and extensive clinical experience" *Psychother Psychosom* 2018; 87 (5): 257-267.

- 12. National Institute for Health and Care Excellence "Depression in adults: recognition and management" Clinical guideline 90, 28 de octubre de 2009: 55 páginas.
- 13. "Le manuel de sevrage des psychotropes. Comment se sevrer des benzodiazépines, des antidépresseurs et des neuroleptiques" Psychotropes. Info & SoutienBenzo, 31 de marzo de 2018: 145 páginas.
- 14. Maund E et al. "Managing antidepressant discontinuation: a systematic review" *Ann Fam Med* 2019; 17 (1): 52-60.
- Prescrire Rédaction "Discordances entre doses prescrites et graduations d'un dispositif doseur" Rev Prescrire 2019; 39 (423):76-77.
- 16. Prescrire Rédaction "Seropramo": différence de biodisponibilité entre les formes" *Rev Prescrire* 2001; 21 (215): 192-193.
- Massabki I & Abi-Jaoude E "Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome or withdrawal" Br J Psychiatry 2020; online: 4 páginas.

Nota de Salud y Fármacos. Mad en América ha publicado un podcast con el renombrado médico e investigador Dr. Giovanni Fava. El Dr. Fava es psiquiatra y profesor de psicología clínica en la Universidad de Bolonia en Italia. También es profesor clínico de psiquiatría en la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidad de Buffalo. Desde 1992, ha sido editor en jefe de la revista médica revisada por pares Psychotherapy and Psychosomatics. Recientemente lanzó su último libro titulado "Discontinuing Antidepressant Medications" publicado por Oxford University Press. El libro está diseñado para servir de guía para los médicos que desean ayudar a los pacientes a retirarse de los antidepresivos. En el podcast se discute este libro, y la transcripción del mismo en castellano se puede leer en la página web (tiene que escoger el idioma, ya que está disponible en varios)

https://www.madinamerica.com/2021/11/giovanni-fava-a-different-psychiatry-is-possible/?mc cid=538ecf5e9f&mc eid=8604156fec

Buprenorfina: Comunicación de seguridad - La FDA advierte sobre los problemas dentales de los medicamentos con buprenorfina que se disuelven en la boca para tratar los problemas por consumo de opiáceos y el dolor

(Buprenorphine: Drug Safety Communication - FDA warns about dental problems with buprenorphine medicines dissolved in the mouth to treat opioid use disorder and pain)

FDA, 12 de enero de 2022

 $\frac{\text{https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/buprenorphine-drug-safety-communication-fda-warns-about-dental-problems-buprenorphine-medicines}$

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)

Tags: evento adverso, opioides, abuso de opioides, caries, infección bucal, infección oral, opiáceos, problema dental, sobredosis de opiáceos

AUDIENCIA: Odontología, Anestesiología, Pacientes, Profesionales de la Salud, Farmacia

ASUNTO: La FDA advierte que se han notificado problemas dentales con medicamentos que contienen buprenorfina y que se disuelven en la boca. Los problemas dentales, como caries, infecciones orales y pérdida de dientes pueden ser graves y se han notificado incluso en pacientes sin antecedentes de problemas dentales. A pesar de estos riesgos, la buprenorfina es una opción importante de tratamiento para el trastorno por consumo de opiáceos (OUD) y el dolor, y los beneficios de estos medicamentos superan claramente los riesgos.

La FDA exige que se añada una advertencia sobre el riesgo de experimentar problemas dentales, tanto en la guía para la prescripción como en la Guía del Medicamento para el paciente de todos los productos que contienen buprenorfina que se disuelven en la boca.

ANTECEDENTES: La buprenorfina se aprobó en 2002 como comprimido para ser administrado bajo la lengua para tratar el trastorno por abuso de opioides. En 2015, se aprobó una presentación de buprenorfina como película que se coloca dentro de la mejilla para tratar el dolor. Los medicamentos de buprenorfina que se asocian a problemas dentales son los comprimidos y películas que se disuelven bajo la lengua o se colocan en el interior de la mejilla.

Recomendaciones: Pacientes

- Siga tomando la buprenorfina tal y como se le han recetado; no deje de tomarla repentinamente sin hablar antes con su profesional de la salud, ya que podría tener consecuencias graves. Dejar de tomar estos medicamentos de forma repentina podría detonar síntomas de abstinencia, porque su cuerpo se ha acostumbrado a la buprenorfina, o recaídas que lo llevarían a volver a consumir opiáceos, lo que podría provocar una sobredosis y la muerte.

- Los pacientes que utilizan medicamentos de buprenorfina disueltos en la boca deben tomar medidas adicionales que ayuden a disminuir el riesgo de sufrir problemas dentales graves. Una vez que el medicamento se haya disuelto por completo, tome un gran sorbo de agua, hágalo pasar suavemente entre los dientes y por las encías y trague. Debe esperar al menos una hora antes de cepillarse los dientes para evitar que se dañen y para dar a su boca la oportunidad de volver a su estado natural.
- Informe a su profesional de la salud si tiene un historial de problemas dentales, incluyendo caries. Programe una visita al dentista poco después de empezar a tomar este medicamento, dígale a su dentista que está tomando buprenorfina, y programe revisiones dentales regulares mientras esté tomando este medicamento. Su dentista puede personalizar un plan de prevención de caries apropiado para usted. Notifique inmediatamente a su profesional de la salud y a su dentista si experimenta cualquier problema con sus dientes o encías.

Profesionales de la salud

- Los profesionales de la salud deben ser conscientes de que los beneficios de los medicamentos con buprenorfina superan claramente sus riesgos, y son una herramienta importante para tratar el trastorno por consumo de opioides. Cuando se combina con asesoramiento y otras terapias conductuales, este enfoque integral de tratamiento asistido con medicamentos es a menudo la forma más eficaz de tratar el trastorno por consumo de opioides, y puede ayudar a mantenerse en remisión y prevenir o reducir la sobredosis de opiáceos.
- Pregunte a los pacientes sobre su historia de salud bucodental antes de prescribirles un tratamiento con un producto de buprenorfina que se absorba a través de las mucosas. Estos problemas dentales graves se han notificado incluso en pacientes sin antecedentes de problemas dentales, por lo que hay que remitirlos a un dentista lo antes posible después de iniciar el tratamiento con estos productos. Hable con los pacientes sobre la posibilidad de experimentar problemas dentales y la importancia de tomar medidas adicionales después de que el medicamento se haya disuelto por completo, incluyendo el enjuagarse suavemente los dientes y las encías con agua y luego tragar. Se debe aconsejar a los pacientes que esperen al menos una hora antes de cepillarse los dientes. Los dentistas que traten a alguien que consuma un producto de buprenorfina transmucosa deben hacer una evaluación dental y valorar el riesgo de caries, establecer un plan de prevención de la caries dental y fomentar las revisiones dentales periódicas.

Fluconazol: teratogénico, incluso con una sola dosis de 150 mg.

Rev Prescrire 2020; 40 (445): 833-834

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)

Tags: azol, antifúngico, malformaciones, teratogenia, candidiasis vaginal, labio leporino, paladar hendido, malformaciones musculoesqueléticas, butoconazol, clotrimazol, miconazol, terconazol, tioconazol, nistatina, medicamentos en el embarazo

- Un gran estudio de cohorte que utilizó las facturas por el reembolso de medicamentos en EE UU, comparó ls malformaciones en bebés expuestos al fluconazol durante el primer trimestre del embarazo, ya fuera a través de que la madre lo hubiera consumido por vía oral (al menos una dosis 150 mg; cerca de 40 000 mujeres), o como antifúngico de uso tópico (alrededor de 80 000 mujeres).
- Las malformaciones musculoesqueléticas y la transposición de las grandes arterias es más frecuente después de la exposición al fluconazol, incluso con una dosis única de 150 mg.

El Fluconazol es un antifúngico de la familia de los azoles, que se suele utilizar en dosis bajas en algunas pacientes con candidiasis vaginal [1]. Se sabe que, en mujeres embarazadas, las dosis altas de fluconazol por vía oral (tratamiento prolongado con al menos 400 mg al día) conllevan un riesgo de teratogenia. En 2020 solo había unos pocos estudios epidemiológicos, con muestras reducidas, sobe el uso fluconazol en dosis bajas (dosis únicas o posiblemente dosis repetidas de 150 mg) usadas para

tratar la candidiasis vaginal, lo que no permitía descartar el riesgo de malformaciones [2-7].

A finales de abril de 2020, un estudio de cohorte valoró el riesgo de malformaciones tras la exposición al fluconazol por vía oral, en dosis acumuladas de entre 150 mg y 600 mg, durante el primer trimestre del embarazo. Los autores analizaron, especialmente las malformaciones que se habían observado en estudios previos: malformaciones musculoesqueléticas, conotruncales y hendiduras orales (labio leporino y paladar hendido). Aquí están los principales resultados.

Estudio con una gran muestra. Para este estudio se utilizó las facturas por los reembolsos de un programa público de salud (Medicaid) de EE UU. Se incluyeron dos millones de mujeres que fueron atendidas por ese programa de salud entre 2000 y 2014. Durante el primer trimestre de embarazo, 37 650 mujeres recibieron al menos una receta de fluconazol por vía oral como dosis única de 150 mg, y 82 090 mujeres recibieron al menos un tratamiento con un antifúngico vaginal (Butoconazol, Clotrimazol, Miconazol, Terconazol, Tioconazol o Nistatina). Los autores codificaron y analizaron malformaciones que se detectaron en los bebés nacidos vivos a los que se dio seguimiento hasta los tres meses de vida [8]. El estudio no tomó en consideración las muertes uterinas o los abortos por

malformaciones, por lo tanto, tiende a subestimar el riesgo de malformaciones.

Las comparaciones se hicieron entre grupos establecidos según la dosis acumulada de fluconazol recibida durante el primer trimestre del embarazo. Las dosis diarias equivalen a las recomendadas para tratar infecciones sin complicaciones y candidiasis vaginal recurrente [1,8]. Cerca de 24.755 mujeres recibieron una dosis de 150 mg, y 10.416 una dosis de entre 150 mg a 450 mg, y 2.109 una dosis superior a 450 mg.

Se detectaron más malformaciones musculoesqueléticas y transposiciones de grandes vasos entre los hijos de madres expuestas a fluconazol, aunque solo hubiera sido una dosis única de 150 mg. Entre los bebés de 37.650 embarazadas expuestas al fluconazol por vía oral durante el primer trimestre del embarazo, 1458 presentaron malformaciones (3,9%), versus 2.840 bebés de un total de 82 090 embarazadas (3,4%) expuestas a tratamiento antifúngicos vaginales de aplicación tópica durante el mismo momento del embarazo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto al riesgo general de malformaciones [8].

Sin embargo, sí se detectó un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de malformaciones musculoesqueléticas en el grupo expuesto al fluconazol por vía oral con respecto al grupo expuesto al antifúngico vaginal, con un riesgo relativo estimado a partir del odd ratio de 1,30 (95 % intervalo de confianza [IC95%]:1,09 a 1,56). Esto equivale a un exceso de riesgo de cerca de 12 casos por cada 100.000 mujeres embarazadas expuestas. Estos resultados tuvieron en cuenta un rango de factores diversos, incluyendo la edad materna y el motivo para prescribir el tratamiento antifúngico [8].

Comparado con las mujeres expuestas a un antifúngico tópico, el riesgo de malformaciones musculoesqueléticas en el recién nacido fue superior entre las mujeres que consumieron fluconazol por vía oral, aun a la dosis más baja (150 mg) (RR=1,29;95IC:1,05 a 1,58). El riesgo se doble cuando las dosis acumuladas estaban por encima de los 450 mg, es decir, 42 casos adicionales por cada 100 000 mujeres embarazadas expuestas, una diferencia estadísticamente significativa [8].

Considerando todas las dosis juntas, el riesgo de transposición de las grandes arterias; es decir, inversión de la arteria pulmonar y los troncos aórticos, fue dos veces superior que en el grupo expuesto al antifúngico tópico, una diferencia estadísticamente significativa (RR=2,01; IC95%:1,08 a 3,75) [8,9].

Estos resultados son consistentes con observaciones hechas al administrar dosis altas de fluconazol [8].

Los autores no presentaron datos específicos para cada tipo de antifúngico utilizado.

En la práctica: Durante el primer trimestre del embarazo, hay que evitar el uso de fluconazol por vía oral, independientemente de la dosis. Para tratar la candidiasis vaginal, se debe utilizar un antifúngico Azol por vía vaginal. El tratamiento mejor evaluado es el miconazol durante 7 días, y no se han observado problemas de seguridad en embarazadas.

Si el miconazol vaginal no está disponible, como fue el caso de Francia a finales del 2020, el Econazol vaginal parece ser una alternativa aceptable [10].

Referencias

- 1. ANSM. RCP-Beagyne, 12 de abril de 2019, 13 páginas.
- Prescrire Editorial Staff. Fluconazole: teratogenicity. Prescrire Int 2012; 21(125):72
- 3. Nørgaard M et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. J Antimicrob Chemother 2008;62: 172-176
- Howley MM et al. Fluconazole use and bith defects in the National Birth Defects Prevention Study. Am J. Obstet Gynecol 2016; 214(5): 657e1-9.
- Bérard A et al. Associations between low-and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies. CMAJ 2019; 19(191): E179-E187.
- Paquette VC. The safety of oral fluconazole therapy in pregnancy. CMAJ 2019; 19 (191): E177-E178.
- Fluconazole. In Teris Teratogen Information system.
 Depts.washington.edu/terisdb disponible el 9 de junio de 2020
- Zhu Y et al. Oral fluconazole use in the first trimester and risk of congenital malformations: population based cohort study. BMJ 2020; 369:m1494.
- Fulton DR. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of D-transposition of the great arteries. UpTo Date, <u>www.uptodate</u> disponible el 25 de agsoto de 2020, 12 páginas
- Prescrire Rédaction. Infections vulvovaginales non sexuellement transmises. Métronidazole oral dans les vaginoses bactériennes antifongique azolé vaginal dans les candidoses. Rev Prescrire 2019; 39(430): 596-604.

Fludrocortisona para la hipotensión ortostática

Veazie S, Peterson K, Ansari Y et al *Cochrane Systematic Reviews*, mayo de 2021

https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012868.pub2/abstract#CD012868-abs-0001

Resumen

Antecedentes. La hipotensión ortostática es una caída excesiva de la presión arterial (PA) al estar de pie, y es el resultado de una disminución del gasto cardíaco o de mecanismos vasoconstrictores defectuosos o inadecuados. La fludrocortisona es un mineralocorticoide que aumenta el volumen sanguíneo y la presión arterial. La fludrocortisona se considera el tratamiento farmacológico de primera o segunda línea para la hipotensión ortostática, junto con medidas mecánicas y posicionales como el aumento de la ingesta de líquidos y sal y los métodos de

compresión venosa. Sin embargo, no se han realizado revisiones Cochrane sobre los efectos beneficiosos y perjudiciales de este fármaco para esta afección.

Objetivos. Identificar y evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de la fludrocortisona para la hipotensión ortostática.

Métodos de búsqueda. El 11 de noviembre de 2019 se buscó información en las siguientes bases de datos: Registro especializado del Grupo Cochrane Neuromuscular (Cochrane

Neuromuscular Group), CENTRAL, MEDLINE, Embase y CINAHL. También se realizaron búsquedas en registros de ensayos.

Criterios de selección. Se incluyeron todos los estudios que evaluaron los efectos beneficiosos y perjudiciales de la fludrocortisona en comparación con placebo, otro fármaco para la hipotensión ortostática o estudios sin comparadores, incluidos los ensayos controlados aleatorizados (ECA), los ensayos controlados cuasialeatorizados y los estudios observacionales. Se incluyeron estudios en personas con hipotensión ortostática debida a una neuropatía periférica crónica, una neuropatía autonómica central o una insuficiencia autonómica por otras causas, pero no la hipotensión ortostática inducida por fármacos o la hipotensión ortostática por depleción aguda de volumen o pérdida de sangre.

Obtención y análisis de los datos. Para la mayor parte de la revisión se utilizaron los procedimientos metodológicos de Cochrane. Se desarrolló y utilizó una herramienta para priorizar los estudios observacionales que ofrecían la mejor evidencia disponible cuando hubo algunas carencias en la evidencia de los ECA. La certeza de la evidencia de la fludrocortisona versus placebo se evaluó mediante el método GRADE.

Resultados principales. Se incluyeron 13 estudios con 513 participantes, incluidos tres ECA cruzados (cross-over) y diez estudios observacionales (tres estudios de cohortes, seis series de casos y un estudio de casos y controles). Los ECA incluidos fueron pequeños (un total de 28 participantes en los ECA), de corta duración (dos a tres semanas), solo examinaron la fludrocortisona para la hipotensión ortostática en personas con dos afecciones (diabetes y enfermedad de Parkinson), y tuvieron un riesgo de sesgo variable (dos tuvieron un riesgo de sesgo incierto y uno tuvo un riesgo de sesgo bajo). La heterogeneidad de las poblaciones participantes, los comparadores y los métodos de evaluación de los resultados impidió realizar metaanálisis de los ECA.

Se encontró evidencia de certeza muy baja sobre los efectos de la fludrocortisona versus placebo en la disminución de la PA en personas con diabetes (-26 mmHg versus -39 mmHg sistólica; -7

mmHg versus -11 mmHg diastólica; un estudio cruzado, seis participantes). En las personas con enfermedad de Parkinson se encontró evidencia de certeza muy baja sobre los efectos de la fludrocortisona en la disminución de la PA en comparación con la piridostigmina (-14 mmHg versus -22,1 mmHg diastólica; p = 0,036; un estudio cruzado, nueve participantes) y la domperidona (ningún cambio después del tratamiento en los grupos; un estudio cruzado, 13 participantes).

Para los síntomas ortostáticos se encontró evidencia de certeza muy baja de la fludrocortisona versus placebo en personas con diabetes (cuatro de cinco participantes analizados tuvieron mejorías en los síntomas ortostáticos, un estudio cruzado, seis participantes), de la fludrocortisona versus la piridostigmina en personas con enfermedad de Parkinson (síntomas ortostáticos sin cambios; un estudio cruzado, nueve participantes) o de la fludrocortisona versus la domperidona (mejoría en seis con ambas intervenciones en la Composite Autonomic Symptom Scale-Orthostatic Domain [COMPASS-OD]; un estudio cruzado, 13 participantes). La evidencia sobre los eventos adversos también fue de certeza muy baja en ambas poblaciones, pero los efectos secundarios indicados fueron mínimos.

Los estudios observacionales completaron algunas carencias en la evidencia al examinar los efectos en grupos más grandes de participantes, con afecciones más diversas y durante períodos más prolongados. Un estudio de cohortes (341 personas estudiadas retrospectivamente) determinó que la fludrocortisona podría no ser perjudicial a largo plazo para la disautonomía familiar. Sin embargo, no está claro si lo anterior se traduce en una mejoría a largo plazo en el descenso de la PA o en una mejoría significativa de los síntomas ortostáticos.

Conclusiones de los autores. La evidencia es muy incierta sobre los efectos de la fludrocortisona en la presión arterial, los síntomas ortostáticos o los eventos adversos en personas con hipotensión ortostática y diabetes o enfermedad de Parkinson. Falta información sobre el tratamiento a largo plazo y el tratamiento de la hipotensión ortostática en otras etapas de la enfermedad. Es necesario estandarizar los informes de los desenlaces y las mediciones de la presión arterial en la hipotensión ortostática.

Añadir ivabradina a la atención habitual de los pacientes con insuficiencia cardíaca: una revisión sistemática con meta-análisis y análisis secuencial de ensayos

(Ivabradine added to usual care in patients with heart failure: a systematic review with meta-analysis and trial sequential análisis)

Maagaard M, Nielsen EE, Sethi NJ, et al.

BMJ Evidence-Based Medicine doi:10.1136/bmjebm-2021-111724

https://ebm.bmj.com/content/ebmed/early/2021/11/17/bmjebm-2021-111724.full.pdf

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: guía estadounidense para tratar la insuficiencia cardiaca, guía europea para tratar la insuficiencia cardiaca, medicina basada en la evidencia, Cochrane, mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio

¿Qué se sabe sobre este tema?

 Las guías estadounidenses de 2017 sobre insuficiencia cardíaca recomiendan añadir ivabradina a los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca que están recibiendo un tratamiento óptimo de su enfermedad para reducir la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

- Las guías europeas para la insuficiencia cardíaca de 2016 recomiendan utilizar ivabradina para reducir la mortalidad cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca
- Una revisión reciente de Cochrane no encontró evidencia de que la ivabradina redujera la mortalidad cardiovascular y los eventos adversos graves comparado con el placebo/ninguna intervención

¿Cuáles son los nuevos descubrimientos?

- En nuestra revisión sistemática, que incluyó 109 ensayos clínicos aleatorios con 26 567 participantes, la ivabradina no pareció reducir la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular o el infarto de miocardio.
- La ivabradina pareció disminuir el riesgo de eventos adversos graves, principalmente por su efecto en la reducción de la insuficiencia cardíaca y de las hospitalizaciones, pero estos resultados fueron mal definidos y evaluados.
- El efecto sobre la calidad de vida fue pequeño y probablemente sin relevancia para los pacientes.

- La ivabradina pareció aumentar el riesgo de fibrilación auricular, bradicardia y acontecimientos adversos no graves. ¿Cómo podría repercutir en la práctica clínica en un futuro próximo?
- En base a la evidencia, se deben reconsiderar las recomendaciones de las guías sobre el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con ivabradina.

Puede leer el documento en ingles en el enlace que aparece en el encabezado

Riesgo de la prescripción de opioides para el manejo del dolor

Fajardo Zapata A L, Caicedo Murte N P *Revista Colombiana De Enfermería*, 2021; 20(3)

https://revistacolombianadeenfermeria.unbosque.edu.co/index.php/RCE/article/view/3364

Actualmente existe una intensa prescripción de opioides para el manejo de todo tipo de dolor a nivel clínico, razón por la cual es importante considerar los posibles daños derivados de esta actividad, tales como tolerancia, adicción, dependencia y sobredosis. La medicación de opiáceos o sus derivados de manera irracional para el manejo del dolor agudo o crónico puede ser la puerta de entrada a las drogodependencias. Muchos adictos a opiáceos informaron haber estado expuestos por

primera vez a los opioides a través de una prescripción médica para el tratamiento del dolor. Por ello, es importante evaluar por parte de los profesionales de la salud el uso a largo plazo de estos medicamentos para el manejo del dolor, porque estudios han evidenciado una relación entre el uso clínico y la dependencia de estos, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes sin experiencia en opiáceos que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos y dentales.

Oxitocina intranasal en niños y adolescentes con trastorno del espectro autista

(Intranasal oxytocin in children and adolescents with autism spectrum disorder)
Sikich L, Kolevzon A, King BH et al
N Engl J Med 2021; 385:1462-1473 DOI: 10.1056/NEJMoa2103583
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2103583

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: autismo, espectro autista, oxitocina, Aberrant Behavior Checklist modified Social Withdrawal subscale, ABC-mSW

Resumen

Antecedentes: Los estudios experimentales y los ensayos clínicos pequeños han sugerido que el tratamiento con oxitocina intranasal puede reducir el deterioro social en personas con trastorno de espectro autista. En la práctica clínica se ha administrado oxitocina a muchos niños con trastorno de espectro autista.

Métodos: Se llevó a cabo un ensayo de fase 2 controlado con placebo de 24 semanas, en el que se administró oxitocina intranasal a niños y adolescentes de 3 a 17 años con trastorno de espectro autista. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1, estratificando según la edad y la fluidez verbal, para recibir oxitocina o placebo, administrados por vía intranasal. La dosis total objetivo fue de 48 unidades internacionales diarias. El criterio primario de valoración fue el cambio de la media de mínimos cuadrados entre la puntuación al inicio y al final del estudio en la subescala de retracción social modificada de la lista de conductas aberrante (Aberrant Behavior Checklist modified Social Withdrawal subscale o ABC-mSW), que incluye 13 ítems (las puntuaciones van de 0 a 39, y las puntuaciones más altas indican menos

interacción social). Los resultados secundarios incluyeron dos medidas adicionales de función social y una medida abreviada de coeficiente intelectual.

Resultados: De los 355 niños y adolescentes que se sometieron al cribado, se inscribieron 290. Un total de 146 participantes fueron asignados al grupo de oxitocina y 144 al grupo de placebo; 139 y 138 participantes, respectivamente, completaron tanto la línea de base como al menos una de las evaluaciones ABC-mSW posteriores a la línea de base y fueron incluidos en los análisis modificados por intención de tratar. El cambio de la media de los mínimos cuadrados (least-squares mean change) de la puntuación ABC-mSW (resultado primario) fue de -3,7 en el grupo de oxitocina y de -3,5 en el grupo de placebo (diferencia media de los mínimos cuadrados, -0,2; intervalo de confianza del 95%, -1,5 a 1,0; p=0,61). Los resultados secundarios en general no difirieron entre los grupos del ensayo. La incidencia y la gravedad de los acontecimientos adversos fueron similares en los dos grupos.

Conclusiones: Este ensayo controlado con placebo del tratamiento con oxitocina intranasal en niños y adolescentes con trastorno de espectro autista no mostró diferencias significativas entre los grupos en el cambio de la media de los mínimos cuadrados desde la línea de base en las medidas de

funcionamiento social o cognitivo durante un período de 24 semanas. (Financiado por el Instituto Nacional de Salud Infantil

y Desarrollo Humano; número de SOARS-B ClinicalTrials.gov, NCT01944046.).

Es posible que los médicos sobreprescriban claritromicina para Helicobacter pylori

(Clinicians may overprescribe Clarithromycin for H pylori)
Laird Harrison
Medscape, 5 de noviembre de 2021
https://espanol.medscape.com/verarticulo/5908004

Los médicos prescriben claritromicina con alta frecuencia para las infecciones por Helicobacter pylori, pese a que cada vez hay más resistencia a este antibiótico, afirman los investigadores.[1]

En un análisis de un millón de recetas estadounidenses por infecciones debidas a H. pylori, 80% contenía claritromicina,

comentó Carol Rockett, Pharm. D., vicepresidenta asociada de RedHill Biopharma, en Raleigh, Estados Unidos.

El resto del articulo lo puede leer en español en el enlace https://espanol.medscape.com/verarticulo/5908004

Suplementos alimenticios: evaluación y control pobre, autorizados con demasiada facilidad y en ocasiones peligrosos Rev Prescrire 2021; 41 (449):208-213, y 41(450):303-309

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: DGCCRF, dieta, impacto en salud, directiva europea, nutrición

Resumen

- En Francia, casi 20 años después de la implementación de la Directiva Europea de 2002 sobre el uso de los suplementos alimenticios, siguen aumentando las cantidades consumidas y su diversidad. Los principales distribuidores son las farmacias comunitarias, pero cada vez se vende más a través de las páginas web de venta online.
- Una Directiva Europea de 2002, implementada en Francia en 2006, definió tres procedimientos para comercializar los suplementos alimenticios, dependiendo de si los ingredientes estaban o no comercializados en Francia o en la Unión Europea. Cada año se reciben varios miles de solicitudes que incluyen ingredientes que se comercializan en la Unión Europea pero no en Francia.
- A finales de 2020, además de una lista europea de vitaminas y minerales, la mayoría de los ingredientes están autorizados a nivel nacional, especialmente los productos a base de plantas y aceites esenciales, con notables diferencias entre los estados miembros.
- En Francia, el sistema para la autorización de suplementos alimenticios, supervisado por la Dirección General Francesa de Competencia, Consumo y Represión de Fraudes (DGCCRF, por sus siglas en francés), carece de rigor en términos de protección pública, especialmente con respecto a los nuevos ingredientes que ya se comercializan en otro estado miembro.
- La información sobre los suplementos alimenticios que está disponible para los consumidores franceses resulta inadecuada y dificil de encontrar. Se encuentra en una variedad de decretos ministeriales, que se actualizan de acuerdo con las recomendaciones de la DGCCRF.
- A principios de 2021, no hay una base de datos pública francesa o europea dirigida a los consumidores y a los

profesionales de la salud que enumere los ingredientes autorizados, con sus condiciones y posibles restricciones de uso, o los ingredientes prohibidos y peligrosos.

- Los requisitos de información a los que están sujetos los fabricantes de suplementos alimenticios son muy pocos. No se les exige de forma rutinaria que incluyan un folleto informativo según lo definido por una autoridad responsable. El etiquetado debe ajustarse a los requisitos de los productos alimenticios, pero no a los de los productos para la salud. El marketing no se basa en ninguna evaluación que aporte información oficial.
- Las declaraciones sobre las propiedades saludables que los fabricantes adjudican a algunos suplementos alimenticios logran que aparenten ser medicamentos, pero sin estar sujetos a las garantías aplicadas a los medicamentos. Las declaraciones de propiedades saludables se controlan a nivel europeo, pero este requisito puede eludirse para las plantas que tienen un uso tradicional reconocido.
- Varios factores pueden generar una gran confusión entre los suplementos alimenticios y los fármacos, incluyendo la similitud de formulaciones y envases, declaraciones exageradas de sus beneficios para la salud, marcas comerciales sugerentes y publicidad en los medios.
- Existe un historial creciente de efectos adversos, que en ocasiones incluyen trastornos graves. Una gran cantidad de señales de seguridad indican que hay que ser precavidos, mientras que el beneficio de tomar suplementos alimenticios continúa siendo incierto.
- El mercado de suplementos alimenticios está creciendo, incluso en internet. Los profesionales de la salud tienen un papel que desempeñar al instar a la precaución y, junto con los pacientes, cuestionar su beneficio real, sus efectos inciertos y sus riesgos. Es de vital importancia contribuir a la notificación de efectos adversos para mejorar la protección a los consumidores.

Opinión de los editores de Prescrire

Suplementos alimenticios: ¿qué papel pueden desempeñar los profesionales sanitarios?

En 2006, *Prescrire* pidió cautela tras la adopción de la Directiva Europea de 2002 sobre suplementos alimenticios en Francia: "los procedimientos para la "autorización" de estos ingredientes son, como mínimo, desconcertantes (...). La Directiva sobre suplementos alimenticios ha sido diseñada sobre todo para no obstaculizar la libre circulación de mercancías dentro de la Unión Europea (...). El resultado es un sistema normativo con fugas" [1].

Los profesionales de la salud en particular los médicos, farmacéuticos, enfermeras, matronas, dietistas, fisioterapeutas, así como los profesionales de los sectores del "bienestar" y el deporte, desempeñan un papel central a la hora de informar y advertir a la población. En general, una dieta equilibrada y variada es suficiente para aportar los ingredientes necesarios para la salud. Cuando se considere la posibilidad de consumir un suplemento, es mejor pedir consejo a un profesional sanitario, especialmente en situaciones delicadas como un embarazo planificado o en curso.

Los suplementos alimenticios suelen estar mal evaluados, sujetos a pocos controles, especialmente en términos de calidad, y se autorizan con excesiva facilidad. El seguimiento de sus efectos adversos por parte de los entes reguladores es inferior al de los medicamentos. En ocasiones son objeto de diferencias sin resolver entre los estados miembros de la Unión Europea. No son "productos naturales", sino fuentes concentradas de ingredientes producidos industrialmente que no siempre son inofensivos. En particular, los suplementos alimenticios a base de plantas nunca deben trivializarse: contienen ingredientes cuyo seguimiento es complejo. Su valor terapéutico potencial se basa a menudo en evidencia de poca solidez. Muchos suplementos alimenticios conllevan el riesgo de efectos adversos, que a veces son dosisdependientes, así como el riesgo de interacciones farmacológicas.

Ayudar a distinguir entre suplementos alimenticios y

fármacos. Cuando un suplemento alimenticio parece una opción razonable, lo más seguro es dirigir al paciente a una farmacia comunitaria. El farmacéutico puede ayudar al paciente a distinguir entre un fármaco y un suplemento alimenticio y puede ofrecer, si es posible, un producto clasificado como medicamento, que por lo tanto, ofrece más garantías de calidad. Se deben desalentar las compras online debido al riesgo de información errónea y fraude.

En Francia, a falta de una alternativa mejor, la página web de la Dirección General de Competencia, Consumo y Represión de Fraudes (DGCCRF) proporciona cierta información al respecto.

Para no aumentar la confusión entre suplementos alimenticios y fármacos, es importante diferenciarlos en la prescripción, mencionando el estado de suplemento alimenticio, y en la dispensación, concienciando al paciente de las menores garantías de calidad.

Al igual que cuando se prescribe un medicamento fuera de las indicaciones autorizadas, antes de proponer un suplemento alimenticio, se debe cuestionar si es "indispensable, basado en el conocimiento científico establecido (...), para mejorar o estabilizar el estado clínico del paciente" (artículo L. 5121-12-1 del Código de Salud Pública francés).

El uso de suplementos alimenticios es una posible causa a tener en cuenta cuando se presentan problemas de salud. Su uso a menudo se obvia durante la interacción entre pacientes y profesionales de la salud. Preguntar directamente a los pacientes sobre el uso de suplementos alimenticios les ayuda a reconocer que pueden surgir problemas relacionados con su uso. También deben notificarse los posibles efectos adversos para ayudar a aumentar el conocimiento de estos riesgos.

1- Prescrire Rédaction "Compléments alimentaires: méfiance!" *Rev Prescrire* 2006; 26 (276): 657

Estudio descriptivo transversal de los grupos terapéuticos más prescritos en el municipio de Teotitlán de Flores Magón, Oaxaca, México

Veronica Castro Bear, Francisco L. Balderas Gómez, Oscar Zuñiga Lemus *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 50(1), 185-204 (2021). https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/95452/79545

Resumen

Objetivo: conocer cuáles son los grupos terapéuticos más prescritos, las principales formas farmacéuticas usadas y el porcentaje de polifarmacia que presentan las recetas que son proporcionadas a los pacientes en el municipio de Teotitlán de Flores Magón, Oaxaca, tanto del sector salud como privado.

Metodología: para lo cual se realizó un estudio de tipo cuantitativo observacional de tipo descriptivo transversal.

Resultados: existe una correlación entre la edad y la forma farmacéutica prescrita, cabe decir que la forma farmacéutica más usada en las recetas corresponde a las tabletas. Así mismo, se puede evidenciar que las recetas que comúnmente reciben los

pacientes presentan más de un principio activo, siendo los grupos terapéuticos más prescritos son los antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos y vitaminas.

Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos podemos concluir que no existe una correlación entre la edad y el grupo farmacológico recetado, sin embargo, si hay una relación entre la edad y la forma farmacéutica lo cual puede esperarse debido a que en edad pediátrica la forma farmacéutica más usada son jarabes y suspensiones y en la edad adulta son las tabletas, cápsulas, grageas, etc. Cabe decir que la vía de administración más reportada en las recetas es la oral, siendo las tabletas la forma farmacéutica más común.

Así mismo, se puede evidenciar que las recetas que comúnmente reciben los pacientes presentan más de un principio activo, aunque solo un 13,4% del total de ellas presenta polifarmacia de acuerdo con el Consejo de Salubridad General del Gobierno de México, el cual indica que con más de cinco principios activos recetados es considerado como polifarmacia.

De los grupos de medicamentos más prescritos están los antiinflamatorios no esteroideos, de ellos el paracetamol, diclofenaco e ibuprofeno son los más comunes, en segundo lugar, se encuentran los antibióticos siendo los betalactámicos como: amoxicilina, ampicilina los más prescritos, seguidos por los inhibidores del ácido fólico. En tercer lugar, se encuentran las vitaminas, encontrando al complejo B como el más frecuente.

Estos datos se correlacionan con reportes previos en donde demostramos que los medicamentos más desechados por la población de Teotitlán de Flores Magón, Oaxaca, en general son antibióticos, AINEs e antihipertensivos, es por ello la importancia de reducir la cantidad de medicamentos prescritos debido a que ello contribuye al desecho de manera incorrecta por parte de la población de este municipio. Además, esto puede contribuir a la presencia de reacciones adversas medicamentosas (RAMs) aunque esto no está evidenciado en el presente trabajo ya que no fue la finalidad del mismo demostrar la presencia de estas interacciones.

Farmacia y Dispensación

El apoyo de la dirección impulsa los biosimilares

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: promoción de biosimilares, gasto en medicamentos, bevacizumab, infliximab, pegfilgrastim, rituximab, trastuzumab, Avastin, Remicade, Neulasta, Rituxan, Herceptin, farmacéutico, incrementar el uso de biosimilares, Myasi, Avsola, Inflectra, Fulphila, Udenyca, Ruxience, Kanjinti

Sarah Tilyou explica como el apoyo de los directivos de una farmacia corporativa contribuyó a aumentar el consumo de biosimilares [1]. Según este articulo Helene Daskalovitz, y sus colegas analizaron retrospectivamente los datos de los dos centros piloto de administración de terapias endovenosas para pacientes ambulatorios, y compararon los datos sobre las conversiones a biosimilares para los cinco biológicos de mayor impacto en el presupuesto de la institución (bevacizumab, infliximab, pegfilgrastim, rituximab y trastuzumab) antes de la intervención (cuarto trimestre [Q4] 2020) y después de la intervención (Q1 2021).

El equipo de farmacia de la empresa, formado por farmacéuticos, técnicos y enfermeros, proporcionó apoyo clínico -incluyendo la revisión de los datos de los ensayos, la evaluación de las indicaciones, la información sobre la dosis y la farmacocinética,

así como orientación sobre consideraciones operativas, como el almacenamiento, la preparación y la administración. Además, el equipo estableció canales de comunicación para promover el intercambio de las mejores prácticas e involucrar a los administradores clave del hospital. También dieron seguimiento a los avances y realizaron análisis de ahorro de costes para mostrar el beneficio de las conversiones de biosimilares.

Daskalovitz, y sus co-investigadores capturaron el porcentaje de utilización de biosimilares y el ahorro utilizando datos de compra, evaluando las cantidades compradas, la potencia de los productos y el coste. No evaluaron los datos de reembolso ni las consideraciones de los pagadores.

El equipo descubrió que el uso de productos biosimilares aumentó en ambos sitios piloto entre el cuarto trimestre de 2020 y el primer trimestre de 2021, del 1,20% al 7,33% en el sitio piloto 1 y del 14,52% al 22,10% en el sitio piloto 2 (Tabla). La utilización de biosimilares mejoró para todos los biológicos, excepto para el trastuzumab. Los productos de infliximab no se compraron en el centro piloto 1 en ninguno de los dos trimestres.

Cuadra 1	Toroc do	conversión e	hiosimilares
t usara i	I acac ne	COUNTRIOUS	niacimilarec

Innovador	Biosimilar disponible	Tasa de conversión a biosimilares (%)			
		Centro Piloto 1		Centro Piloto 2	
		Q4 2020	Q12021	Q42021	Q12021
Bevacizumab (Avastin, Genentech)	Bevacizumab awwb (Myasi, Amgen)	1,98	9,96	28,7	41,8
Infliximab (Remicade, Janssen)	Infliximab-axxq (Avsola, Amgen)	NA	NA	8,7	10,9
	Infliximab -dyyb (Inflectra, Celltrion)				
Pegfilgastrim (Neulasta, Amgen)	Pegfilgastrim-jmdb (Fulphila, Viatris)	3,5	15,6	10,7	34,6
	Pegfilgastrim-cbqv (Udenyca, Coherus)				
Rituximab (Rituxan, Genentech)	Rituximab-pvvr (Ruxience, Pfizer) 0		6,7	11,9	30,3
Trastuzumab (Herceptin, Genentech)	Trastuzumab-anns (Kanjinti, Amgen)	0	0	26.7	13.9

Para ambos centros combinados, el ahorro en el gasto de medicamentos aumentó aproximadamente un 36% en el primer trimestre de 2021, y en el segundo trimestre se duplicó, "lo que pone de manifiesto el éxito sostenido del proyecto piloto", señaló el Dr. Daskalovitz.

Al final del estudio piloto, el equipo evaluó las barreras, los éxitos y las oportunidades, y luego amplió la iniciativa a siete sitios más. Tras la ampliación a nueve centros, la tasa de conversión de biosimilares pasó del 28% en el primer trimestre de 2021 al 40% en el segundo, según el Dr. Daskalovitz.

Uno de los obstáculos a los que se enfrentó el equipo fue el proceso de aprobación del formulario por parte del comité de farmacia y terapéutica. El equipo recomendó a los centros hospitalarios trataran a los biosimilares como lo hace la FDA. Esencialmente, si se aprueba un producto innovador, el biosimilar puede entrar por la vía rápida en el formulario del hospital, siempre y cuando se utilice para la indicación aprobada por la FDA.

La segunda barrera tuvo que ver con la difusión de información sobre los biosimilares, y para ello el equipo de farmacia proporcionó revisiones de clase, un documento educativo con la literatura disponible sobre los biosimilares/biológicos; e hicieron presentaciones sobre la terminología específica relacionada con los biosimilares para el personal que participa en la toma de decisiones sobre los biosimilares.

Seis consejos para que quieran implementar un plan de conversiones a biosimilares

Cada hospital es único, por lo que no existe un enfoque único para mejorar las conversiones de biosimilares. Sin embargo, hay varias estrategias que probablemente son útiles para mucho:

- El trabajo en equipo. "El éxito depende de la colaboración interprofesional, las líneas de comunicación abiertas y la flexibilidad",
- 2. **Flexibilidad**. Esta cualidad es crucial para los sistemas con múltiples hospitales en varios estados.
- 3. **Vigilar las variables clave**. Estas pueden incluir a los diferentes pagadores, el lugar de atención, la dinámica del equipo, las relaciones interdepartamentales, etc.
- 4. **Involucrar a la alta dirección desde el principio**. Los ejecutivos pueden empoderar a la farmacia, reducir las barreras y mejorar la adopción de los biosimilares.
- 5. Proporcionar recursos. Esto puede ayudar a aliviar la carga operativa de la iniciativa. Los materiales pueden incluir revisiones de clase/literatura, análisis de costes, listas de preferencia de biosimilares por niveles, etc. El objetivo es garantizar que todas las partes interesadas clave comprendan los conceptos y la terminología de los biosimilares. Esta divulgación es fundamental, porque los biosimilares pueden ser complicados, especialmente para quienes no tienen formación clínica.
- 6. Proporcionar datos procesables. Hacer actualizaciones trimestrales que describan el gasto en biosimilares/innovadores, las tasas de conversión, la fecha de ahorro total, los reembolsos obtenidos, las proyecciones de ahorro y las oportunidades, entre otros datos.

Referencias

 Sarah Tilyou. A Helping Hand From Leadership Boosts Biosimilars. Pharmacy Practice News, 21 de octubre de 2021 https://www.pharmacypracticenews.com/Operations-and-Management/Article/10-21/A-Helping-Hand-From-Leadership-Boosts-Biosimilars/64915

Los farmacéuticos tienen un papel en la deprescripción (Pharmacists have a role to play in deprescribing)

David Wild

Pharmacy Practice News, 28 de octubre de 2021

https://www.pharmacypracticenews.com/Online-First/Article/10-21/Pharmacists-Have-a-Role-to-Play-in-Deprescribing/65103
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)*

Tags: sobremedicalización, retirar medicamentos, tratamiento de adultos mayores, descontinuar medicamentos, hipertensión diabetes

Los farmacéuticos de EE UU pueden ayudar a identificar los medicamentos que pueden ser suspendidos -o "deprescritos" y a gestionar este proceso, dijeron los expertos en una presentación en la reunión anual de 2021 del Colegio Americano de Farmacia Clínica.

Hay argumentos fuertes para incluir la deprescripción como parte del flujo de trabajo del farmacéutico, como indicó Collin Clark, profesor clínico asociado de la Facultad de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Buffalo, en el estado de Nueva York.

Señaló que se estima que el 30% de los adultos mayores de 65 años reciben uno o más medicamentos que podrían conllevar más riesgos que beneficios (J Am Geriatr Soc 2015;63[3]:486-500).

"Se ha demostrado que el uso de estos medicamentos potencialmente inapropiados es un factor de riesgo independiente para sufrir reacciones adversas a los medicamentos y hospitalizaciones, además de aumentar los costos y reducir la calidad de vida por los problemas de salud", dijo el Dr. Clark, citando un metaanálisis publicado en 2019 (Ann Pharmacother 2019;53[10]:1005-1019).

Hay muchas razones para analizar los patrones de tratamiento de la diabetes en los adultos mayores, dijo Scott Pearson, un farmacéutico clínico de atención primaria en Abbott Northwestern General Medicine Associates, en Minneapolis, en la reunión. Por ejemplo, existe un mayor riesgo de hipoglucemia cuando los pacientes de edad avanzada consumen esos medicamentos, porque tienen tasas más altas de deficiencia de insulina e insuficiencia renal, dijo.

"Es importante tener en cuenta la hipoglucemia porque se ha asociado a un mayor riesgo de caídas, y la hipoglucemia grave está relacionada con un mayor riesgo de demencia", explicó el Dr. Pearson, y añadió que otras razones para considerar la desprescripción en estos pacientes es que pueden tener dificultadas para autoadministrarse los medicamentos inyectados para la diabetes y los medicamentos pueden ser caros.

Además, señaló el Dr. Pearson, existe una razón para relajar los objetivos de control glucémico del tratamiento de la diabetes en los pacientes de edad avanzada y en aquellos con múltiples comorbilidades que disminuyen la supervivencia. "La razón por la que realmente tratamos de alcanzar los objetivos glucémicos particulares para la diabetes es para prevenir las complicaciones microvasculares, pero generalmente se necesitan de cinco a diez años de tratamiento para ver esos beneficios".

El papel del farmacéutico

Dado que los farmacéuticos suelen estar estrechamente implicados en el control de la diabetes en diversos ámbitos de la práctica clínica, están bien posicionados para identificar los medicamentos que se pueden ir eliminando gradualmente de la pauta de tratamiento de un paciente con diabetes, dijo el Dr. Pearson. "Los farmacéuticos que están en contacto directo, independientemente de si están involucrados en la gestión de los medicamentos para la diabetes, también pueden participar en la desprescripción directa, y decidir cuándo suspender los medicamentos", dijo.

Un estudio de cohorte retrospectivo realizado en Kaiser Permanente, que compara la atención habitual y la deprescripción gestionada por el farmacéutico para la diabetes bajo un modelo de práctica colaborativa, apoya esta intervención dijo el Dr. Pearson (J Manag Care Spec Pharm 2019;25[8]:927-934). Los pacientes tenían 75 años de edad o más y recibían uno o más medicamentos para la diabetes sin incluir la metformina.

Para ser incluidos en el estudio, sus dos niveles de hemoglobina A1c más recientes tenían que haber sido del 6,5% o inferiores, o del 7% o inferiores si habían sido hospitalizados o habían ido al centro de urgencias por hipoglucemia durante los dos años previos.

Durante los seis meses de seguimiento, el 1,5% de los pacientes del grupo de desprescripción gestionada por el farmacéutico experimentaron hipoglucemia frente al 3,1% de los que recibieron la atención habitual (P<0.02).

Aunque la tasa de mortalidad fue significativamente menor en el grupo de desprescripción que en el de atención habitual (2,3% frente a 5,6%; P<0,01), el Dr. Pearson dijo que es posible que el estudio no haya tenido en cuenta todas las posibles variables de confusión y que este hallazgo debe confirmarse haciendo una investigación prospectiva. "Pero se trata de resultados muy prometedores desde el punto de vista del farmacéutico, ya que muestran que estas intervenciones pueden llevar a una reducción de las tasas de hipoglucemia", señaló.

El Dr. Pearson dijo que los farmacéuticos que operan fuera de un acuerdo de práctica colaborativa o un acuerdo similar también tienen un papel que desempeñar en la desprescripción. Esto se puede hacer, dijo, mediante la comunicación con el proveedor de atención de un paciente si el farmacéutico sospecha que un medicamento puede ser descontinuado, y mediante la educación tanto de los proveedores como de los pacientes mayores sobre los riesgos frente a los beneficios de los medicamentos para la diabetes.

"Una vez que se ha tomado la decisión de dejar de recetar un medicamento, es importante hacer seguimiento ", dijo el Dr. Pearson. "Como uno de los proveedores de atención médica más accesibles, nosotros, como farmacéuticos, definitivamente podemos ser parte de eso".

Argentina. Las farmacias ya reciben medicamentos vencidos: ¿de qué se trata la campaña?

LM Neuquen, 29 de octubre de 2021

 $\underline{https://www.lmneuquen.com/las-farmacias-ya-reciben-medicamentos-vencidos-de-que-se-trata-la-campana-n856010}$

En el marco del programa de Gestión de Medicamentos Vencidos y Productos Farmacéuticos Domiciliarios Caducos, que anunció el intendente Mariano Gaido meses atrás, esta semana comenzaron a instalarse los recipientes en las 42 farmacias que adhirieron a esta iniciativa.

Este programa permite que las personas dispongan de manera adecuada los medicamentos caducados o que no tengan más uso en contenedores, en vez de ser arrojados en la basura o inodoros, y así evitar riesgos en el medioambiente y como en la salud.

"Estamos muy contentos de instalar un recipiente más en el marco del plan de recolección segura de medicamentos vencidos", dijo el subsecretario de Medio Ambiente y Protección Ciudadana, Francisco Baggio, e indicó que se trata de un trabajo en conjunto con el Colegio de Farmacéuticos de Neuquén.

Explicó que de esta manera "aquellos medicamentos domiciliarios van a disposición final segura, es decir, todos los medicamentos que ingresan a este recipiente irán al horno

pirolítico y que no terminen como en la actualidad en el medioambiente, generando riesgos en la salud de las personas y en el medioambiente".

Por otro lado, comentó que el municipio, a través de la empresa Bassa, recolecta los contenedores de manera periódica y señaló que se los trata como patógenos: "Van a incineración, para su destrucción y disposición final definitiva, esta es la manera correcta que indica la normativa para este tratamiento. Un recipiente más que entregamos, una farmacia más que se adhiere a esta propuesta. Esto nos motiva a seguir trabajando".

La presidenta del Colegio de Farmacéuticos, Viviana Quesada, explicó que pueden acercar sus residuos dentro de una bolsa o del mismo envase del medicamento.

"Hay 42 farmacias adheridas así que está cubierta toda la ciudad para que se acerquen las y los vecinos a traer los medicamentos vencidos y así evitar inconvenientes en el hogar", dijo Quesada aludiendo a lo peligroso que puede ser para los menores de edad como para los adultos mayores.

También, contó que "previo a este programa ya existían vecinos y vecinas con la preocupación de dónde arrojar este tipo de residuos", y resaltó que "esto nos facilita mucho y está bueno

para crear un hábito en la población a descartar correctamente los medicamentos vencidos".

Nota de Salud y Fármacos: Estas son las medidas apropiadas para evitar la contaminación del ambiente, pero no tienen en cuenta que muchos medicamentos conservan su poder terapéutico aún cuando estén caducados.

Salud promueve el fortalecimiento de los Servicios Farmacéuticos en Atención Primaria de la Salud

Gobierno de Argentina, 11 de noviembre de 2021

https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-promueve-el-fortalecimiento-de-los-servicios-farmaceuticos-en-atencion-primaria-de-la

La cartera sanitaria nacional difundió el Plan de Desarrollo de los Servicios Farmacéuticos en Atención Primaria de la Salud con el objetivo de jerarquizar la tarea y avanzar en prestaciones más equitativas, integrales y de mayor calidad.

A través de la resolución 2949/2021, el Ministerio de Salud de la Nación aprobó ayer el Plan de Desarrollo de los Servicios Farmacéuticos basados en Atención Primaria de la Salud, una iniciativa que impulsa el fortalecimiento y la jerarquización de las acciones llevadas adelante por los profesionales de farmacia en todo el país.

"Este plan entiende el desarrollo de los servicios farmacéuticos como un pilar clave para asegurar la calidad de la prestación de los servicios de salud", afirmó la secretaria de Acceso a la Salud, Sandra Tirado.

La jefa de gabinete de la cartera sanitaria, Sonia Tarragona resaltó que "al oficializar un plan de este tipo, Argentina se convierte en el primero de 15 países en los que se conformaron grupos nacionales, que logra oficializar el plan y que seguramente servirá de incentivo para los demás". Al tiempo que destacó que "es la primera vez que, desde el Ministerio de Salud de la Nación, se avanza en la formalización y reconocimiento del rol de los profesionales farmacéuticos como piezas claves de los equipos de salud en el primer nivel de atención, tal como promueve la Organización Panamericana de la Salud (OPS)".

La iniciativa busca fortalecer las tareas llevadas adelante por los farmacéuticos, o bajo su coordinación, que atiendan las necesidades de salud y de calidad de vida de la población, tanto individual como colectiva, incorporadas al equipo de salud y en concordancia con políticas públicas.

En ese sentido, el director de Medicamentos Esenciales, Insumos y Tecnología, Mauricio Muraca, señaló que el plan "promueve acciones para un mejor desarrollo de las actividades que llevan adelante los servicios farmacéuticos, especialmente aquellas vinculadas con el suministro y dispensa, el seguimiento de los tratamientos, el uso adecuado de medicamentos y otras tecnologías sanitarias, la seguridad del paciente, la notificación de eventos adversos, la vacunación a la población y la optimización del uso de antimicrobianos.

El antecedente de este plan fue un documento elaborado este año por un grupo técnico encabezado por el Ministerio de Salud de la Nación junto a el Ente Coordinador de Unidades Académicas de Farmacia y Bioquímica (ECUAFYB) como representante del ámbito académico; y la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA), la Federación Farmacéutica Argentina (FEFARA) y la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital (AAFH) en representación de las asociaciones profesionales.

A partir de las conclusiones de este trabajo, que mostraron una fragmentación en los servicios farmacéuticos del primer nivel de atención, se decidió trabajar en la construcción de un plan que permita avanzar en prestaciones más equitativas, integrales y de mayor calidad para todos los habitantes.

Así, el plan propicia la jerarquización de los profesionales farmacéuticos en los equipos de Atención Primaria de la Salud; propone establecer lineamientos para la reformulación del rol de los servicios farmacéuticos a través de una mesa de trabajo junto a instituciones profesionales y académicas farmacéuticas; promueve la capacitación permanente en conjunto con las asociaciones profesionales y académicas; e impulsa estrategias orientadas a fortalecer, jerarquizar y promover todas aquellas acciones que incluyan servicios farmacéuticos en Atención Primaria de la Salud.

Costa Rica. Pacientes pueden exigir recetas de medicamentos por nombre genérico desde este viernes

Monserrat Cordero Parra

Semanario Universidad, 29 de octubre, 2021

https://semanariouniversidad.com/pais/pacientes-pueden-exigir-recetas-de-medicamentos-por-nombre-generico-desde-este-viernes/

En caso de que el médico no prescriba según la denominación común internacional o el farmacéutico no ofrezca el medicamento equivalente que tenga a disposición, los consumidores podrán denunciar al Ministerio de Salud.

Los pacientes pueden exigir a los profesionales en Medicina, Odontología y Enfermería recetas de medicamentos por su nombre genérico desde este viernes 29 de octubre, esto se da tras la entrada en vigencia del decreto No. 43233-S.

Los especialistas podrán también indicar el nombre comercial del medicamento que recomienda, señala el decreto

El decreto también obliga a los regentes farmacéuticos a informar al consumidor sobre la existencia de todas las diferentes opciones que correspondan al medicamento prescrito e informarle el precio de las alternativas, al momento de vender el producto.

El presidente de la República, Carlos Alvarado, indicó que "este es un paso muy importante que permitirá a los consumidores tener mejor información sobre las opciones de medicamentos a los que se pueden acceder permitiendo una mejor protección de la salud de la población al garantizar el bienestar de los ciudadanos».

En caso de que el médico no prescriba según la denominación común internacional o el farmacéutico no ofrezca el medicamento equivalente que tenga a disposición los consumidores podrán interponer una denuncia en el Área Rectora de Salud más cercana, o al correo electrónico dac.denuncias@misalud.go.cr

Toda prescripción debe estar escrita:

A- En el formulario personal del profesional respectivo, en donde debe figurar con toda claridad:

Nombre completo del prescriptor.

Dirección.

Teléfono.

Nombre del paciente con los dos apellidos, la edad y el número de identificación si la tiene.

Nombre del medicamento o medicamentos en su denominación común internacional (principios activos), forma farmacéutica, potencia, cantidad, vía de administración y dosis. Nombre comercial del medicamento (opcional).

Firma del prescriptor y número de código profesional.

Fecha de prescripción de la receta.

B- En el formulario oficial según el fármaco que se receta.

C- Las recetas deben escribirse en forma clara, sin errores ni tachaduras.

EE UU. Las leves para los intermediarios de medicamentos pronto podrían ser más estrictas

(Laws for prescription drug brokers could soon have teeth)

Michael Ollove

Pew, 9 de agosto de 2021

 $\frac{\text{https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/blogs/stateline/2021/08/09/laws-for-prescription-drug-brokers-could-soon-have-}{\text{teeth}}$

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2021; 24(4)

Tags: PBMs, precios de los medicamentos, asequilidad de los medicamentos, farmacia, administradores de farmacia, leyes federales, leyes estatales, regulación de precios, Medicaid

Alentados por un fallo importante y unánime de la Corte Suprema de EE UU, algunos estados continúan con sus esfuerzos para controlar a uno de los actores más oscuros, pero también más fuerte, de la cadena de suministro de medicamentos de venta con receta.

Los administradores de beneficios de farmacia, conocidos como PBMs, son las compañías que administran los programas de medicamentos de venta con receta que cubren los planes de seguro médico. Desde su aparición en la década de 1980, su influencia ha ido aumentando.

Los legisladores dicen que los PBMs juegan un papel enorme en determinar no solo los medicamentos que podrán acceder los pacientes, sino también el monto de los pagos que harán los pacientes, las farmacias y los planes de salud por esos medicamentos. Muchos críticos insisten en que los PBMs están agregando costos sustanciales al sistema de atención médica, en lugar de ahorrarle dinero. Y algunos estudios respaldan esa afirmación: Ohio, Massachusetts y Michigan han determinado que los PBMs cuestan a sus afiliados a Medicaid y a los programas de salud de los empleados estatales cientos de millones de dólares más que la adquisición de los medicamentos.

"Añaden capas y capas de complejidad y costos por intermediar, sin aportar beneficios para el estado, el empleador o los pacientes", dijo el senador estatal republicano de Luisiana Fred

Mills, un patrocinador frecuente de legislación para regular a los PBMs y propietario de una farmacia independiente en el pueblo de Parks.

Los PBMs habían argumentado durante mucho tiempo que una ley federal limita el alcance de las leyes promulgadas por los estados para supervisar a la industria (en ingles se conoce como *federal preemption law*). La preponderancia de la ley federal restringe la regulación estatal sobre los planes de seguro médico autofinanciados, como los que ofrecen la mayoría de los empleadores medianos y grandes. Ese era el dominio del gobierno federal.

Los PBMs dijeron que las impugnaciones legales dejaron a los estados con menos autoridad para regular a los PBMs. La industria argumentó que la preferencia federal restringía la legislación estatal de los PBMs a actividades asociadas con los pocos planes de seguro que los estados podían regular: planes de salud individuales y grupales, y programas de Medicaid.

Pero en diciembre del 2020, la Corte Suprema de EE UU dictaminó en Rutledge v. Pharmaceutical Care Management Association que una ley de Arkansas que regulaba los PBMs no estaba sujeta a preferencia federal. Eso significa que los estados pueden regular los PBMs sin importar el tipo de plan de seguro médico o quién lo regula.

En un instante, las posibilidades de supervisión estatal de los PBMs se ampliaron.

"Esa fue una victoria sustancial para los estados en relación a regular los PBMs", dijo Jennifer Reck, directora de un proyecto estatal de precios de medicamentos de venta con receta en la Academia Nacional de Políticas de Salud del Estado.

El fallo inmediatamente estimuló a los legisladores que apuntaban a los PBMs. Este año, casi un tercio de los casi 675 proyectos de ley relacionados con productos farmacéuticos presentados en las legislaturas estatales se centraron en los PBMs, según la Conferencia Nacional de Legislaturas Estatales, una organización de investigación.

Los proyectos de ley presentados o aprobados este año se refieren a la concesión de licencias o el registro de PBMs, los requisitos de mayor transparencia en la cadena de suministro de medicamentos y las protecciones para las farmacias independientes, que durante mucho tiempo se han quejado de que los PBMs las obligan a participar en acuerdos de explotación. Aunque algunos estados aprobaron leyes similares en el pasado, el nuevo fallo reducirá los desafíos legales, dicen los expertos en políticas de salud.

Dependiendo de cómo se redactaron sus estatutos, es posible que algunos estados deban aprobar nueva legislación que especifique que los planes regulados por el gobierno federal ahora estarían sujetos a sus leyes sobre los PBMs. Maryland modificó su ley este año, y Reck y otros dicen que esperan que muchos otros estados sigan su ejemplo el próximo año. En otros estados, no se requeriría más legislación.

Algunos estados se han movido rápidamente. Con un total de votos casi unánime, los legisladores de Nueva York volvieron a aprobar este año una legislación que impondría licencias y otros requisitos a los PBMs que operan en el estado. El gobernador Andrew Cuomo, un demócrata, vetó un proyecto de ley similar hace dos años, y señaló que la preferencia federal impidió que Nueva York regulara los planes de salud autofinanciados.

No está claro si lo firmará esta vez. Su oficina no respondió de inmediato a una solicitud de comentarios.

Fusiones y adquisiciones

Los PBMs determinan qué medicamentos están disponibles en un plan de salud, los montos de los copagos y cuánto pagarán las farmacias al adquirir los medicamentos. La industria insiste en que su poder de negociación ahorra dinero al sistema de salud.

Sin embargo, los auditores estatales y los fiscales generales están investigando algunos de los métodos de esas empresas. El Wall Street Journal informó en mayo que Arkansas, Georgia, Mississippi, Ohio y otros han iniciado investigaciones sobre las prácticas de los PBMs que operan sus programas de Medicaid o los planes de salud de los empleados estatales.

A medida que ha ido aumentado el escrutinio de los PBMs, también ha crecido la industria. Produce ingresos globales anuales de hasta US\$450.000 millones, según el grupo de investigación 360 Research Reports.

En respuesta a una consulta de *Stateline*, la Asociación de Administración de Atención Farmacéutica, la cámara de los PBMs, dijo: "Los PBMs aprovechan la competencia entre los

fabricantes de medicamentos para reducir las primas y los costos de los medicamentos de venta con receta. De hecho, los PBMs son el único actor de la cadena de pago y de los medicamentos de venta con receta que trabaja para reducir el costo de los medicamentos recetados, porque los fabricantes de medicamentos son los únicos que establecen y aumentan los precios".

En otra parte de la declaración, el grupo advirtió a los legisladores estatales que, si querían controlar el precio de los medicamentos, deberían apuntar a los fabricantes, no a los PBMs.

Los fabricantes culpan de los altos precios de los medicamentos a otras partes de la cadena de suministro, incluyendo a los PBMs. Los legisladores deberían considerar a los PBMs si quieren atacar los altos precios de los medicamentos, dicen.

"Se reconoce ampliamente que los PBMs operan con poca transparencia o responsabilidad, pero tienen una enorme influencia sobre qué medicamentos pueden obtener las personas y lo qué pagan", dijo Nick McGee, portavoz de Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, que representa a los fabricantes de medicamentos de venta con receta.

Dijo que los legisladores están reconociendo que los PBMs se están embolsando ganancias récord que podrían destinarse a reducir los costos para los pacientes. "Como resultado, vemos que más y más estados observan más de cerca la larga fila de intermediarios que recolectan una parte significativa de lo que se paga por los medicamentos, y respaldan soluciones de sentido común como compartir los reembolsos directamente con los pacientes".

La industria también ha experimentado una gran consolidación en los últimos años. Los tres PBMs más grandes, Express Scripts, CVS Caremark y OptumRx, controlan casi el 75% del mercado. Al mismo tiempo, los PBMs se están fusionando con aseguradoras y cadenas de farmacias. Express Scripts ahora es parte de la aseguradora Cigna. Optum es una subsidiaria de UnitedHealth, otra aseguradora. Y CVS es propiedad de Aetna, que combina una aseguradora de salud, una PBM y una cadena de farmacias en una sola empresa.

Los críticos argumentan que estas fusiones hacen que el precio de los medicamentos sea aún más opaco y esté plagado de conflictos de interés. Las farmacias independientes objetan que los PBMs utilizan prácticas anticompetitivas para sacarlos del mercado, lo que contribuye a la desaparición de las farmacias que no pertenecen a las cadenas.

"Se han aprovechado de su posición para maximizar sus propios beneficios", dijo Steve Moore, un farmacéutico cuya familia es propietaria de una farmacia en Plattsburgh, Nueva York, que existe desde la década de 1940. Debido a las prácticas de los PBMs, dijo, la farmacia está teniendo dificultades para mantener sus puertas abiertas. "Son depredadores y lucrativos".

Leyes estatales

Desde 2015, casi todos los estados han promulgado algún tipo de regulación de los PBMs, según la Conferencia Nacional de Legislaturas Estatales.

La primera ola de leyes relativas a los PBMs se centró en los requisitos de licencia, según Reck. Se consideró que eran un paso necesario para que los estados comenzaran a revisar la actividad de los PBMs, que anteriormente operaban sin ningún control estatal.

"Eran una caja negra", dijo la representante del estado de Maine Denise Tepler, una demócrata que es copresidenta de un comité mixto, de la Cámara y el Senado, sobre los seguros de salud que desde 2019 ha presentado varios proyectos de ley sobre los PBMs exitosos.

Según la Academia Nacional de Políticas de Salud del Estado, desde 2017, los estados han aprobado 26 leyes que requieren que los PBMs obtengan la licencia de un estado o se registren en él. Esas leyes suelen ir acompañadas de disposiciones de transparencia para permitir que los responsables de la formulación de políticas comprendan mejor los precios de los medicamentos y los acuerdos financieros entre los fabricantes, las aseguradoras de salud y las farmacias. Los PBMs se encuentran en la intersección de todas esas transacciones.

Más estados promulgaron este año leyes con el objetivo de abrir los acuerdos financieros de los PBMs, en particular los reembolsos que las empresas reciben de los fabricantes. Los fabricantes de medicamentos, queriendo obtener un trato favorable para sus medicamentos, ofrecen copagos más bajos para los pacientes de los PBMs y renuncian a ciertas aprobaciones que algunos exigen antes de que se pueda dispensar el medicamento.

Tepler y otros legisladores están ansiosos por saber cómo esos reembolsos afectan los costos para los pacientes, así como los beneficios de los PBMs.

Este año, Alabama y Delaware se unieron a otros estados en oposición a los "precios diferenciados", por los que un PBM reclama un reembolso más alto a un plan de salud de lo que reembolsa a la farmacia que dispensa un medicamento.

En los últimos tres años, Nueva York, Ohio, Maryland y New Hampshire han modificado los contratos que tiene Medicaid con los PBMs para restringir el uso de precios diferenciados.

Más de 20 estados, este año incluyendo a Alabama, aprobaron leyes para detener otra práctica, denominada "recuperaciones", por la que los reembolsos a las farmacias son inferiores a sus costos de adquisición del medicamento, y los PBMs se embolsan la diferencia. Este año, Alabama y Colorado también se unieron a más de dos docenas de otros estados que prohíben que los PBMs impongan cláusulas mordaza a las farmacias.

Esas cláusulas impiden que los farmacéuticos informen a los clientes de que la receta les costaría menos si pagaran el medicamento directamente en lugar de hacerlo a través de su seguro.

Otra práctica que los legisladores intentaron controlar enérgicamente este año es la manipulación de documentos conocidos como listas de Costo Máximo Permitido, o listas MAC. Detallan la cantidad máxima en dólares que un PBM dice que un plan de salud pagará por un medicamento, lo que también determina cuánto se les paga a las farmacias. No está claro cómo los PBMs establecen esos precios. Los farmacéuticos se quejan de que sus reembolsos a menudo no reflejan aumentos en los precios de lista, lo que significa que a menudo se reembolsan con pérdidas.

La decisión de la Corte Suprema de Rutledge se refería a una lista MAC y confirmó una ley de Arkansas que permitía a los farmacéuticos negarse a dispensar un medicamento si no se les compensaba al menos por sus costos de adquisición. Aunque este año se presentaron más de 20 proyectos de ley relacionados con las listas MAC, solo Delaware y Maryland aprobaron medidas. Reck dijo que espera ver otro impulso para revisar el uso de las listas de MAC el próximo año.

EE UU. Una farmacia de Atlanta pagará US\$4,6 millones para resolver las acusaciones por violar la Ley de Reclamaciones Falsas en relación con los medicamentos magistrales

(Atlanta pharmacy to pay \$4.6 million to settle False Claims Act allegations regarding compound medications)

The Atlanta Voice, 25 de octubre de 2021

 $\frac{\text{https://theatlantavoice.com/atlanta-pharmacy-to-pay-4-6-million-to-settle-false-claims-act-allegations-regarding-compound-medications/}$

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: fraude, fórmulas magistrales, cremas analgésicas

Curant, Inc., dueño de farmacias en Smyrna (Georgia) y San Petersburgo (Florida), junto con sus propietarios y entidades relacionadas, acordó pagar US\$4,6 millones para resolver las acusaciones de que habían infringido la Ley de Reclamaciones Falsas, entre otras cosas, al cobrar al gobierno precios mucho más altos que los "habituales y acostumbrados" que se cobraban a otros pacientes.

"Las farmacias no pueden cobrar en exceso a los programas de salud del gobierno mientras ofrecen precios más baratos a otros, es una violación de sus acuerdos con las agencias que pagan los medicamentos", dijo el fiscal federal interino Kurt Erskine.
"Tales acciones socavan los esfuerzos para proteger los planes de salud del gobierno y mantener los costos más bajos".

"El FBI quiere proteger la salud y la seguridad del contribuyente estadounidense", dijo Chris Hacker, agente especial a cargo del FBI en Atlanta. "Los proveedores de servicios de salud que toman atajos para aumentar sus beneficios financieros deben rendir cuentas por las facturaciones indebidas e ilegales que aumentan el costo de la atención médica."

"Este acuerdo sirve como advertencia para aquellas empresas e individuos que buscan aprovecharse del programa de atención

médica del Departamento de Defensa (DoD)", declaró Cynthia A. Bruce de la Oficina del Inspector General, Servicio de Investigación Criminal de Defensa (en inglés DCIS), del DoD. "DCIS y nuestros socios de investigación se han comprometido a investigar plenamente las denuncias de fraude, el despilfarro y el abuso que ponen en peligro los recursos de salud de nuestras familias militares".

Curant Health Georgia LLC y Curant Health Florida LLC, que son propiedad de Patrick Dunham, Scott Zepp, Marc O'Connor, y Pankajkumar Patel (colectivamente "Curant"), dispensaron cremas magistrales para el dolor y para las cicatrices a los beneficiarios de TRICARE. TRICARE proporciona seguro médico a los miembros del ejército y a sus familias. Para mantener los costes bajos, TRICARE prohíbe a las farmacias cobrar más que su precio "habitual y acostumbrado", que se define como el precio de venta al público del medicamento en una transacción en efectivo. A pesar de esta prohibición, el gobierno alega que, entre 2013 y 2015, Curant cobró a TRICARE un precio mucho más alto por sus cremas magistrales que el que ofrecía a sus pacientes que pagaban en efectivo.

El gobierno alega además que, entre 2013 y 2015, Curant pagó sobornos a un promotor de ventas externo para que se encargara de que los médicos enviaran las recetas a Curant, renunció a los copagos de los pacientes en un esfuerzo por aumentar sus ventas, presentó facturas a TRICARE por cremas magistrales que no eran médicamente necesarias y no devolvió los pagos excesivos que había recibido de TRICARE una vez que tuvo conocimiento de ellos.

Este acuerdo civil resuelve una demanda presentada por Dennis Long, un antiguo farmacéutico de la farmacia de Curant en Georgia en el Tribunal de Distrito de los Estados Unidos para el Distrito Norte de Georgia, en virtud de las disposiciones para los que denuncian de la Ley de Reclamaciones Falsas. Según la Ley de Reclamaciones Falsas, los ciudadanos privados pueden presentar una demanda por reclamaciones falsas en nombre de EE UU y beneficiarse de cualquier recuperación obtenida por el gobierno. El Sr. Long recibirá US\$805.000. Curant también pagará los honorarios de su abogado.

España. Los prospectos de los medicamentos tienen los meses contados.

Pablo Linde *El País*, 5 de diciembre de 2021

https://elpais.com/sociedad/2021-12-06/los-prospectos-de-los-medicamentos-tienen-los-meses-contados.html

Un proyecto piloto que comienza en enero sustituirá los impresos con indicaciones de los fármacos en los hospitales por códigos digitales. La industria pretende que sea un primer paso para su eliminación totalLos prospectos de los medicamentos serán en un futuro no muy lejano códigos que los pacientes podrán escanear con su móvil, como les ha sucedido a las cartas de muchos restaurantes. La industria farmacéutica planea que el folleto impreso desaparezca a medio plazo. Un proyecto piloto comenzará a experimentar con esta fórmula en los hospitales a partir de enero, pero la idea es que se expanda a todos los fármacos para implantar un sistema "más eficaz y menos contaminante", explican fuentes del sector.

Aunque es una tecnología que parece al alcance de cualquier bar de barrio, trasladarla a los fármacos requiere ciertos cambios normativos y una coordinación entre empresas y administraciones. Para comenzar a implantarla, los hospitales españoles que se sumen al plan propuesto por Farmaindustria (la patronal que aglutina a las principales empresas del sector) estarán durante un año probándola. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicará en las próximas semanas con qué fármacos se inicia este programa piloto.

A priori será algo que los ciudadanos no notarán. Los medicamentos que se dispensan en los hospitales no llegan a los pacientes en sus cajas, igual que los ciudadanos no vieron el prospecto de la vacuna de la covid que le pusieron en su centro de salud o su vacunódromo de referencia. Fue precisamente la emergencia sanitaria la que ha detonado el uso de esta tecnología en los medicamentos. En un trámite administrativo mucho más rápido que el habitual, se permitió que los prospectos llegaran físicamente solo en inglés y los envases añadían un código que se podía consultar para poder leerlo en el idioma de la Unión Europea que correspondiera.

Ana López de la Rica, directora asociada del departamento técnico de Farmaindustria, enumeraba en noviembre en un seminario con periodistas algunas ventajas del prospecto digital frente al de papel: "Para empezar, protegemos el medioambiente. Al leer el código podrá verse el lote del producto y la fecha de caducidad. Además, se podrá consultar un prospecto actualizado en tiempo real que podrá estar en todos los idiomas de la UE. Y para los reguladores disminuye la carga burocrática de actualizar documentos en formato PDF y Word".

La eliminación del folleto en papel también presenta un problema que habrá que solucionar: los mayores usuarios de los fármacos son precisamente personas de edad avanzada que no siempre se maneja bien con las nuevas tecnologías. "Habrá que estudiar la fórmula, pero una puede ser que las oficinas de farmacia les impriman los prospectos para que los puedan leer", señala López de la Rica.

La directiva de la patronal farmacéutica asegura que la agencia reguladora europea y la industria están trabajando en la creación de una herramienta que sea capaz de transformar todos los prospectos autorizados en un formato electrónico común "que sea interoperable". "Esto permitirá a los médicos y autoridades sanitarias que puedan explotar los datos de los prospectos y hacer búsquedas por ejemplo por reacciones adversas, comprobar tendencias de a dónde van las modificaciones de los medicamentos", apunta.

En los últimos 12 meses en las farmacias españolas se vendieron más de 1.300 millones de envases de medicamentos (cajas, botes, botellas...), con sus correspondientes prospectos, según datos de la consultora HMR.

Cada uno pesa aproximadamente dos gramos que muy a menudo solo sirven para obstaculizar el acceso a las pastillas. Cuando la iniciativa de digitalizarlos se complete, se ahorrarán cada año alrededor de 2.600 toneladas de papel, más la tinta y el proceso

de impresión. Y eso, sin contar los que se dispensan en hospitales.

España. La dispensación colaborativa debe perdurar tras la covid y extenderse a otras CCAA, según los expertos Diario Farma, 27 de noviembre de 2021

https://www.diariofarma.com/2021/11/27/la-dispensacion-colaborativa-debe-perdurar-tras-la-covid-y-extenderse-a-otras-ccaa-segun-los-expertos

Un impacto de más de 500 millones de euros al año por la productividad perdida, así como el gasto en traslados de más de un millón de pacientes afectados son elementos suficientes, más allá de los riesgos asociados a la covid, como para plantear cambios en la dispensación ambulatoria de medicamentos hospitalarios.

Analizar el impacto de las iniciativas de dispensación colaborativa entre servicios de Farmacia Hospitalaria y las farmacias comunitarias, mediante las que se acercaba la medicación hospitalaria a los pacientes durante la pandemia en comunidades como Cantabria, Navarra, La Rioja, Aragón, Cataluña y Andalucía, así como conocer en detalle las valoraciones de los diferentes agentes del sector, ha sido el objeto de un coloquio online organizado por Diariofarma con la colaboración del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos(CGCOF), bajo el título 'Buenas experiencias de colaboración en la prestación farmacéutica en la era covid-19'.

El encuentro que ha sido moderado por el director de Diariofarma, Jose María López Alemany, ha contado con la participación de Jordi De Dalmases, vicepresidente del CGCOF; Ana Herranz, vocal Nacional de Farmacia Hospitalaria del CGCOF, Carina Escobar, presidenta de la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Antonio López, subdirector de Farmacia de Navarra, Jesús María Fernández, director general de Hiris y Antonio Pérez Ostos, presidente de Bidafarma.

Uno de los aspectos que fueron destacados por los expertos y que debe ser tenido en cuenta para apostar por la continuidad de iniciativas de este tipo, fue la alta valoración positiva otorgada tanto por los profesionales participantes (farmacéuticos comunitarios y de hospital), así como de los propios pacientes que participaron e incluso la Administración. En este sentido, el vicepresidente de la institución colegial expuso que la experiencia "ha sido todo un éxito". Otro aspecto clave ha sido la continuidad de la custodia de los medicamentos por parte de un farmacéutico en todo momento, lo que ofrece garantías a los pacientes. Por ambas cuestiones, entre otras, los participantes consideran necesario mantener esta iniciativa más allá de la covid-19 y extenderlas a otras comunidades autónomas.

La visión de la administración fue aportada por el subdirector de Farmacia de Navarra quien señaló que en su comunidad "ya habían visualizado esta necesidad". Según él, con la pandemia se ha comprobado que se pueden articular formas de acceso o acercamiento del medicamento al paciente. En este contexto, López aseguró que ha llegado el tiempo de facilitar a los pacientes una accesibilidad "mucho mayor de la que tiene actualmente", por lo que aseguró que la administración a la que representa "apostará por este modelo". Además, se mostró convencido de que la covid-19 ha sido un punto de inflexión ya que "existe un antes y un después de la pandemia". En este

sentido, aseguró que el "paciente ha visto la accesibilidad próxima y no quiere volver atrás". Y, por ello, destacó que "se tiene que explotar la capilaridad de la red de farmacias".

Por su parte, Carina Escobar en representación de los pacientes, valoró positivamente estas iniciativas y destacó del proyecto que diferentes profesionales "fueron capaces de trabajar junto con el resto de los agentes implicados de manera colaborativa, y con el fin de proteger a las personas más vulnerables". La representante de los pacientes insistió en que "la dispensación debe ir acompañada de algo más" en referencia al consejo farmacéutico y el asesoramiento en caso necesario. Por ese motivo, para Escobar, es esencial buscar soluciones más cercanas ya que cuando se conoce más al paciente "se le puede acompañar mucho mejor".

De Dalmases destacó que el farmacéutico comunitario y hospitalario tienen que crecer en eficiencia y utilidad respecto a la enfermedad del paciente. Por ello, considera esencial continuar con esta colaboración, que hay que hacerla "sí o sí". Además, según explicó, las distintas herramientas digitales que se están poniendo en marcha "lo facilitan de una forma muy importante".

El director de Hiris apuntó que las encuestas que han realizado en un estudio encargado por el CGCOF para analizar el impacto de estas iniciativas de dispensación colaborativa arrojan una satisfacción del 9,8 por parte de los pacientes, entre otros motivos por la seguridad, por la proximidad de la farmacia y el ahorro en el gasto. Respecto a los profesionales, la valoración también fue satisfactoria. Además, Fernández destacó que en la evaluación realizada se preguntó cuál sería la opción más deseable para la prestación del servicio, y tanto farmacéuticos comunitarios como de hospital optaron por la dispensación en la oficina de farmacia. No obstante, ambos colectivos profesionales demandan una mejora en la comunicación, así como la digitalización de los sistemas.

A este respecto, Ana Herranz consideró necesario seguir avanzando en la dispensación colaborativa, sin olvidar que lo que se necesita es el mejor resultado en los pacientes y con la mayor seguridad y eficacia. Por ello insistió en la necesidad de realizar protocolos consensuados que realmente fijen la actividad de cada uno, promuevan seguridad y eficiencia, y establezcan sistemas de comunicación, además de trabajar en la estratificación y priorización de los pacientes, puesto que no sería un servicio generalizable para todas las situaciones. El subdirector de farmacia de Navarra secundó la necesidad de contar con protocolos consensuados y añadió que "estos, deben ser dirigidos y capitaneados por los servicios de Farmacia de hospital".

En los procedimientos de envío de la medicación se contaba con la distribución farmacéutica para efectuar de puente entre los hospitales y las farmacias. Así, el presidente de Bidafarma destacó el papel importante que ha tenido este agente en la implantación de estas iniciativas ya que han realizado el transporte de los medicamentos con las máximas garantías. Además, recordó que se creó un software de trazabilidad que posibilitó que el fármaco estuviera controlado en todo momento no solamente por la distribución, sino también por parte de los farmacéuticos de hospital.

Custodia permanente por un farmacéutico

Uno de los valores principales que tiene esta dispensación colaborativa es que la custodia por parte de un farmacéutico de los medicamentos no se rompe en ningún momento hasta llegar al paciente. De Dalmases destacó que en el modelo puesto en marcha, el medicamento "está siempre bajo la garantía de un director técnico farmacéutico", desde la distribución hasta que el farmacéutico termina esa dispensación y tiene el último contacto con el paciente incluso con la posibilidad de "establecer un diálogo si el paciente tiene alguna problemática". Todo ello, es "una diferencia esencial que aporta muchísimo valor añadido", aseguró el vicepresidente del CGCOF. Pérez Ostos coincidió con De Dalmases y puso de manifiesto que todo el trabajo que realizan en las distribuidoras está "controlado por un sistema de calidad", y supervisado por farmacéuticos.

Por su parte, el subdirector de Farmacia navarro también valoró de forma positiva lo que supone la custodia de medicamentos por parte de un farmacéutico hasta llegar al paciente. Él aseguró que, de hecho, "es uno de los motivos que condiciona que elijamos un modelo determinado".

Los expertos también apostaron no sólo por la continuidad de esta colaboración sino sobre la conveniencia de trasladar este modelo al resto de las comunidades autónomas. El vicepresidente del CGCOF consideró que "se debe trabajar para que sea una actividad más de colaboración entre farmacia hospitalaria y comunitaria". Además, señaló que desde la institución colegial, se encuentran abiertos a analizar las características propias de los distintos sistemas autonómicos para su implantación, con el objetivo de que "sea un éxito en beneficio del paciente".

Por su parte, Jesús María Fernández aseguró que, con la pandemia, "se ha demostrado que hay muchas cosas que se pueden hacer, y, además se deben hacer de forma diferente". Para este experto, "es la gran oportunidad" ya que "la necesidad sigue estando ahí", puesto que continúa habiendo una gran demanda de asistencia sanitaria porque el covid no ha desaparecido. Pese a ello, este experto ha echado en falta, tal y como se indica en las conclusiones del informe que elaboró para el CGCOF, que las comunidades autónomas hayan realizado evaluaciones de los proyectos puestos en marcha con el fin de valorar realmente el "nivel de incidencias y satisfacción" que tienen en relación con otras alternativas.

Antonio Pérez, en sintonía con el resto de ponentes, señaló como "fundamental" trasladar esta colaboración al resto de comunidades por la importancia que tiene el acercar este tipo de medicamentos. Eso sí, el director general de Hiris consideró que debería ser un asunto liderado por el Ministerio de Sanidad para que exista una homologación de procedimientos a nivel de Sistema Nacional de Salud (SNS), para "evitar la dispersión y diferencias" de accesibilidad a los medicamentos que podrían

darse dependiendo del domicilio o territorio en donde residan los pacientes.

Con respecto a la posible remuneración, Fernández explicó que es necesaria una evaluación económica y "conocer cuál es el coste de este servicio", algo necesario para definir el modelo económico de esta prestación y que hasta ahora se ha realizado de forma altruista por parte de los farmacéuticos. En este sentido, De Dalmases señaló que estos profesionales deben cobrar por los servicios que presten al sistema, cuestión que el subdirector de Farmacia también consideró necesario analizar y valorar.

Reservas singulares

Otra de las cuestiones clave que fueron abordadas en el encuentro fue analizar si es importante cambiar la tendencia actual de generalizar las reservas singulares de los nuevos medicamentos que implican su dispensación en hospital.

El subdirector de farmacia de Navarra señaló que "es necesario repensar este tema, donde el aspecto económico es fundamental en la toma de decisiones". En este sentido, incidió que a pesar de que existen otros componentes y se producen situaciones "variopintas", reconoció que "la innovación sistemáticamente va directamente al hospital". Según su parecer "muchos de estos fármacos se podrían dispensar en el nivel asistencial de la oficina de farmacia". No obstante, insistió en que la vertiente económica cuenta con mucho peso en este tipo de decisiones. Por ello, consideró necesario "ser imaginativo en la forma de remuneración" a las farmacias comunitarias o pensar "si queremos entablar sistemas logísticos en los que sistemáticamente podamos acercar el medicamento al paciente".

Por su parte, Herranz señaló que "no todos los medicamentos deben ser dispensados en hospitales" y consideró necesario que las decisiones se tomen en base a "otras causas más allá de las económicas". Toda esta situación, según dijo, refuerza que es necesario lograr un entendimiento entre farmacéuticos de hospital y comunitarios por el beneficio del paciente y alcanzando un "equilibrio" en la participación de todas y cada una de las partes, aseguró Herranz.

A este respecto, De Dalmases destacó que el sistema idóneo sería hacer una evaluación de seguridad clínica en la aplicación de los fármacos novedosos de cara a decidir el lugar de dispensación. El vicepresidente del CGCOF hizo hincapié en esta solución, y en la necesidad de "poner imaginación, en aquellos medicamentos que cuentan con un alto impacto presupuestario". Según él, es necesario buscar soluciones de acceso que vayan más allá de imponer reservas singulares. Además, señaló que desde el punto de vista de la salud y de los pacientes, estos tienen que ser iguales cuando acceden por el sistema público o por el privado, manifestando que en muchas ocasiones esas reservas solo afectan al ámbito público, algo en lo que Fernández también insistió y reclamó solventar.

Durante el encuentro se destacaron otras cuestiones que ponen en valor esta dispensación colaborativa para acercar el medicamento al paciente. En este sentido, Herranz señaló que los farmacéuticos comunitarios "pueden ser aliados para detectar efectos adversos precozmente, resultados negativos en salud, así como la identificación de riesgos de no adherencia". Los medicamentos cada vez son más complejos y requieren más

seguimientos, pero la realidad es que los farmacéuticos son muy pocos para trabajar en esta línea, destacó Herranz.

La intervención de Escobar fue clave para dejar patente que es esencial tener en cuenta que "los recursos de los pacientes son limitados". Por ello, Escobar insistió en la necesidad de "trabajar más para acompañar a los pacientes en su medicación". Y,

apuntó que los pacientes necesitan más información sobre aspectos de seguridad farmacológica y ser formados en adherencia. Según dijo, "hay un camino que recorrer y analizar cómo se debe acompañar a los pacientes", ya que insistió en que el paciente requiere algo más, que la simple dispensación, necesita y demanda información.

Encuesta a profesionales sanitarios y pacientes sobre el papel del farmacéutico e en la Unidad de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas

González-Fernández MA, Jiménez-Nácher I, Villamañán-Bueno E, García-Trevijano M, Herrero A. Farm Hosp. 2021;45(6):305-16

https://www.sefh.es/fh/212 212 11636esp.pdf

Resumen

Objetivo: Evaluar el interés y necesidad de que el farmacéutico desarrolle nuevas actividades propuestas, y potenciar o mantener otras que ya se realizaban, antes de que la futura Unidad de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas inicie su actividad en nuestro hospital. Además, priorizar la incorporación de las nuevas actividades en base a los resultados obtenidos.

Método: Diseño observacional transversal unicéntrico mediante una encuesta realizada en enero de 2020 a todos los profesionales sanitarios de los servicios clínicos implicados y a una muestra de pacientes, y estructurada en dos categorías: Acciones orientadas a la atención farmacéutica al paciente y Acciones orientadas a los profesionales de dicha Unidad. Cada ítem se puntuó de 0 a 10, siendo 10 el máximo interés/ necesidad. Se aplicó una matriz de priorización para cuantificar y evaluar cada actividad e implantar las nuevas por orden de priorización.

Resultados: Se completaron 90 encuestas (30 de pacientes y 60 de profesionales). Se analizaron las medianas obtenidas de cada una de las 20 actividades propuestas, alcanzándose valores entre 8 y 10. Se compararon valores: en el grupo de farmacéuticos versus médicos se obtuvieron más ítems con diferencias estadísticamente significativas que en el grupo farmacéuticos versus enfermería, o farmacéuticos versus pacientes.

Tras la priorización, la primera acción fue implantar la prescripción electrónica en pacientes externos con enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

Conclusiones: La encuesta ha permitido conocer las expectativas de los profesionales sanitarios y pacientes sobre la actividad del farmacéutico en dicha Unidad, cuantificar las actividades más valoradas y priorizar la implantación de nuevas actividades.

EE UU. Un jurado popular considera a tres grandes cadenas de farmacia responsables de la crisis de opioides en EE UU María Antonia Sánchez-Vallejo

El País, 23 de noviembre de 2021

 $\frac{\text{https://elpais.com/sociedad/2021-11-23/un-jurado-popular-considera-a-tres-grandes-cadenas-de-farmacia-responsables-de-la-crisis-de-opioides-en-ee-uu.html}$

Es la primera vez que se señala al segmento minorista de la industria por su papel en una epidemia que se ha cobrado la vida de medio millón de personas en dos décadas

La gran epidemia de opioides, la crisis de salud pública más grave en EE UU entre la del sida y la de la covid-19, sigue dando titulares. No sólo como indeseado efecto colateral de la pandemia, sino también por un fallo, hecho público este martes, que declara responsables a las grandes cadenas de farmacias CVS, Walgreens y Walmart de perpetuar la crisis. Un jurado federal de Cleveland ha dictaminado que las tres compañías cotizadas, que figuran entre las mayores cadenas del sector del país, contribuyeron sustancialmente a la crisis de sobredosis y muertes por consumo de opioides en dos condados de Ohio.

Tras el reparto y la asunción de culpas entre las grandes compañías farmacéuticas, a la cabeza de todas ellas Purdue Pharma, es la primera vez que se responsabiliza al segmento minorista de la industria de una epidemia que dura más de dos décadas y en la que se calcula han muerto medio millón de estadounidenses. Solo en el año comprendido entre los meses de abril de 2020 y 2021, las sobredosis costaron la vida a 100.000

<u>estadounidenses</u>. Los fallecimientos por esta causa, en muchos casos debidos al consumo del potente fentanilo, aumentaron en un 28,5% con respecto al mismo periodo de 2019-2020.

El fallo de Cleveland no está exento de polémica. Se trata del primer veredicto alcanzado por un jurado popular en un caso de opioides, y además se ha fundamentado en un argumento legal clave que los jueces de sendos casos previos en California y Oklahoma habían rechazado. Los demandantes de Ohio argumentaron que las compañías de distribución farmacéutica instigaron o cuando menos ignoraron deliberadamente el exceso de oferta de opioides y su prescripción masiva, lo que comprometió la salud y la seguridad públicas. El juzgado de primera instancia de Cleveland determinará la cuantía de la compensación que cada empresa deberá pagar a ambas administraciones.

La sentencia puede ser alentadora para los miles de demandas aún en trámite en el país que se basan en la misma estrategia legal empleada en este caso, es decir, que las compañías farmacéuticas contribuyeron a un "perjuicio o daño público", término que según los querellantes define la seria crisis de salud pública provocada por los opioides. Los fallos de California y Oklahoma establecieron que entre las muertes y la venta de fármacos —sobre todo, de <u>potentes analgésicos derivados sintéticos del opio como la oxicodona, muy adictivos</u>— hay un trecho que excluye cualquier relación causa-efecto directa.

El fallo supone un varapalo para las cadenas de distribución y muy especialmente para el gigante CVS, que a partir de la próxima primavera, y en los próximos años, prevé cerrar 900 de sus establecimientos en todo el país tras constatar un cambio de hábitos en la conducta del consumidor. El estadounidense se muestra cada vez más proclive a comprar por internet después de que gigantes como Amazon anunciaran, hace un año, una gran farmacia online.

México. **COFECE multa a empresas y personas físicas por coludirse en el mercado de distribución de medicamentos**COFECE, 16 de agosto de 2021

 $\underline{https://www.cofece.mx/cofece-multa-a-empresas-y-personas-fisicas-por-coludirse-en-el-mercado-de-distribucion-de-medicamentos/linear-en-el-mercado-de-distribucion-de-medicamento-de-distribucion-d$

A los agentes económicos involucrados en las prácticas indebidas se les impuso multas que en conjunto suman 903 millones 479 mil pesos.

Además de las sanciones económicas, 10 directivos fueron inhabilitados para ejercer como consejeros, administradores, directores, gerentes, directivos, ejecutivos, agentes, representantes o apoderados de dichas empresas.

Las conductas generaron un daño estimado al mercado de 2 mil 359 millones de pesos.

Las prácticas anticompetitivas se llevaron a cabo en uno de los mercados más relevantes para la vida de los mexicanos, afectando el derecho constitucional a la protección de la salud de la población y el ingreso de las familias.

El Pleno de la Comisión Federal de Competencia Económica (COFECE o Comisión) sancionó a Casa Marzam (Marzam), Casa Saba, Fármacos Nacionales (Fanasa), Nadro y Almacén de Drogas, así como a 21 personas físicas que participaron en representación de estas, por la realización de prácticas monopólicas absolutas en el mercado de la distribución de medicamentos. Además, por coadyuvar en la ejecución de dichas conductas fueron multadas la Asociación de Distribuidores de Productos Farmacéuticos de la República Mexicana (Diprofar) y una persona física. Derivado de lo anterior, se impusieron multas por un total de 903 millones 479 mil pesos y se inhabilitaron a 10 directivos de las empresas sancionadas.

En el expediente I0-001-2016 se acredita que los agentes económicos sancionados realizaron tanto acuerdos para restringir el abasto, como conductas para fijar, manipular e incrementar el precio de los medicamentos, las cuales fueron materializadas de la siguiente manera:

Días de descanso. Consistió en un acuerdo entre Almacén de Drogas, Casa Saba, Fanasa, Marzam y Nadro, con la coadyuvancia de la Diprofar, para no distribuir medicamentos en el territorio nacional durante los días de descanso obligatorio previstos en la Ley Federal del Trabajo, así como los días Viernes Santo y Día de muertos. Mediante esta conducta los distribuidores se coludieron para evitar que alguno de ellos, competidores entre sí, abasteciera a las farmacias en los días no laborables. La práctica se llevó a cabo durante un periodo de casi 10 años, de junio de 2006 a finales de diciembre del 2016.

Comité de crédito. Almacén de Drogas, Casa Saba, Fanasa, Marzam y Nadro se coludieron para no distribuir o comercializar sino solamente una cantidad restringida o limitada de medicamentos a determinadas farmacias, según sus cuentas por pagar a las distribuidoras. Esta conducta se realizó, al menos, entre enero de 2008 y diciembre de 2016.

Las dos conductas anteriores, cada una sancionada de manera independiente, restringieron el abasto a las farmacias y perturbaron las condiciones de disponibilidad, acceso y compra de medicamentos en perjuicio de los consumidores.

Descuentos limitados. Los distribuidores compiten por los clientes (farmacias) a través de los descuentos sobre el precio farmacia, el cual es sugerido por el fabricante o laboratorio; entre mayor sea el descuento ofrecido a las farmacias mayor es la probabilidad de obtener más clientes y, por lo tanto, alcanzar una mayor participación de mercado. Sin embargo, Almacén de Drogas, Casa Saba, Fanasa, Marzam y Nadro se coludieron para homologar una lista de productos respecto de los cuales establecieron un monto máximo de descuentos (descuentos limitados) que debía ser observados por todos estos agentes. Por su parte, la Diprofar recibía las listas proporcionadas por cada uno de los distribuidores para posteriormente integrarlas y enviarlas para su cotejo y observaciones. Esto evitó que los distribuidores compitieran por los clientes (farmacias) descuentos ofrecidos sobre el precio farmacia.

Conducta 3.66: En esta práctica participaron Almacén de Drogas, Casa Saba, Fanasa, Marzam y Nadro para incrementar de manera coordinada el precio farmacia de diversos medicamentos en 3.66%. Esta conducta se efectuó de febrero de 2011 a agosto de 2013.

Conducta cuadrantes: En esta conducta directivos de Marzam, Nadro, Fanasa y Casa Saba ejecutaron un mecanismo que permitió a los distribuidores coludirse para homologar de forma escalonada los precios de venta de los medicamentos a las farmacias, para mejorar su margen de ganancia de forma coordinada y sin perder participación de mercado. El propósito de esta conducta fue evitar que los clientes minoristas advirtieran de manera inmediata el incremento coordinado de precios de los medicamentos vendidos por los distribuidores.

Estas tres últimas conductas señaladas fueron parte de una sola práctica monopólica cuyo objeto fue ir perfeccionando el objetivo de fijar, elevar, concertar o manipular los precios de diversos medicamentos distribuidos en el territorio nacional.

Todas estas conductas incidieron en la distribución (venta de distribuidores a los minoristas, como farmacias) y comercialización de los medicamentos (venta al público), imponiendo ilegalmente sobre el canal minorista restricciones de abasto, así como incrementos y manipulaciones a los precios de dichos productos. Lo anterior generó un daño a las familias mexicanas, particularmente a las de menores ingresos, quienes gastan aproximadamente 24 mil millones de pesos en la compra de medicamentos recetados, medicamentos sin receta y material de curación1. Se estima que las conductas sancionadas provocaron un daño al bolsillo de los mexicanos de 2 mil 359 millones de pesos.

Conforme a lo anterior, el Pleno de la COFECE determinó sancionar a Marzam, Casa Saba, Fanasa, Nadro y Almacén de Drogas y a 21 personas físicas por su participación en la realización de las prácticas monopólicas absolutas, así como a Diprofar y una persona física por su coadyuvancia, con multas que en conjunto ascendieron a 903 millones 479 mil pesos. Estas multas son las máximas que se pueden imponer en función de la capacidad económica de los sancionados y la ley de competencia vigente al momento de la realización de las conductas.

Además, 10 de las personas físicas que actuaron en nombre y/o representación de algunas de las empresas sancionadas, durante la vigencia de la actual Ley Federal de Competencia Económica, fueron inhabilitadas para ejercer como consejeros, administradores, directores, gerentes, directivos, ejecutivos, agentes, representantes o apoderados de dichas empresas, en plazos que van de los 6 meses a los 4 años. Al analizar el dolo, la intencionalidad y el tiempo que cada persona participó en esta conducta que afectó gravemente un mercado que es particularmente sensible para las familias, el Pleno determinó imponer por primera vez este tipo de sanción, que fue incorporada a la ley de competencia en 2014, la cual, en términos del marco jurídico, debe ejecutarse inmediatamente aun cuando existan amparos por resolverse.

Una vez que se ha notificado a las partes, los agentes económicos y las personas sancionadas tienen el derecho de acudir al Poder Judicial de la Federación para que sea revisada la legalidad de la actuación de la COFECE.

 Fuente: Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos de los Hogares de 2014

México. COFECE ejecuta suspensiones en distribuidoras de medicamentos por colusión

Claudia Villegas Cárdenas *Crónica*, 18 de noviembre de 2021

https://www.cronica.com.mx/opinion/cofece-ejecuta-suspensiones-distribuidoras-medicamentos-colusion.html

Fue en agosto pasado cuando la Comisión Federal de Competencia Económica (COFECE) dio a conocer las multas y sanciones en el sector de la distribución de medicamentos luego de que confirmó que empresas que debían competir se estaban coludiendo a través de sus ejecutivos para aumentar sus márgenes. Como usted recuerda, a los agentes económicos involucrados en las prácticas indebidas se les impuso multas que en conjunto suman 903 millones 479 mil pesos. Además de las sanciones económicas, 10 directivos fueron inhabilitados para ejercer como consejeros, administradores, directores, gerentes, directivos, ejecutivos, agentes, representantes o apoderados de dichas empresas. Las conductas generaron un daño estimado al mercado de 2 mil 359 millones de pesos. Las prácticas anticompetitivas se llevaron a cabo en uno de los mercados más relevantes para la vida de los mexicanos, afectando el derecho constitucional a la protección de la salud de la población y el ingreso de las familias. El Pleno de la Comisión Federal de Competencia Económica (COFECE o Comisión) sancionó a Casa Marzan (Marzam), Casa Saba, Fármacos Nacionales (Fanasa), Nadro y Almacén de Drogas, así como a 21 personas físicas que participaron en representación de estas, por la realización de prácticas monopólicas absolutas en el mercado de la distribución de medicamentos. Además, por coadyuvar en la ejecución de dichas conductas fueron multadas la Asociación de Distribuidores de Productos Farmacéuticos de la República Mexicana (Diprofar) y una persona física. Derivado de lo anterior, se impusieron multas por un total de 903 millones 479 mil pesos y se inhabilitaron a 10 directivos de las empresas sancionadas. En el expediente I0-001-2016 se acredita que los agentes económicos sancionados realizaron tanto acuerdos para

restringir el abasto, como conductas para fijar, manipular e incrementar el precio de los medicamentos.

Bueno, la noticia en estos días es que la COFECE está ejecutando cada medida de su sanción y se está asegurando que los directivos sancionados no participen en este sector sin importar que sólo hubieran enviado un correo electrónico que los involucró en la trama.

Le confirmo que en el sector de distribuidores de fármacos están realmente enojados con esta medida. Usted se sorprendería de la interpretación que se da a las acciones de la COFECE: "Como el gobierno está enojado con las farmacéuticas, está buscando debilitar a sus directivos clave".

A los representantes de este sector les tuve que explicar algo que seguramente ya sabían pero que olvidaron al fragor de la molestia. Les dije que la COFECE es una entidad autónoma y que, además, el gobierno federal considera poco más que inútiles los 500 millones de pesos que anualmente se autorizan para su operación. Así que en este sector las sanciones impuestas por la COFECE están funcionando porque, por ejemplo, también se detuvo el tráfico de información y el intercambio de altos mandos directivos. Así que a la COFECE le gustará saber que la ejecución de su sentencia está causando mucha molestia y hasta genera competencia. En otras palabras: misión cumplida.

Los afectados se quejan de no poder trabajar en el sector en donde tienen información, contactos, experiencia, amigos. Ese era el propósito señores.

Utilización

La adherencia farmacoterapéutica: de la obediencia hacia el conocimiento, la ética y la cultura

Francisco Martínez-Granados Revista Contextos 9:2021

https://revistes.ub.edu/index.php/contextos/article/download/36587/36290

Resumen

La adherencia terapéutica a los fármacos continúa ejerciéndose desde los sistemas sanitarios desde el dogma y el paternalismo degenerando en ocasiones en el castigo, la coacción o el miedo y relegando al paciente a posicionarse en términos de obediencia o desobediencia. Una actualización del paradigma teórico en salud favorecería una aproximación multicultural a la gestión del disenso que supone la falta de adherencia a los tratamientos farmacológicos. Las prácticas antropológicas y artísticas permitirían la exploración de los significados en pugna que subyacen a los procesos en salud. La conflictividad, lejos de ser una instancia de riesgo para la desobediencia, constituye un fenómeno generador de conocimiento y cultura que puede ser incorporado a las prácticas sanitarias, con el fin de gestionar de una forma ética la salud de las comunidades.

En el presente artículo se introducen recursos conceptuales y propuestas teóricas que quizás sirvan para desbloquear situaciones frustradas en las que nos vemos implicados cotidianamente. Los estudios del campo de la salud que han

abordado las causas posibles detrás de esta considerable falta de adherencia por parte de la población, las sitúan en la esfera de la "subjetividad" de los consumidores y usuarios.

Algunos autores mencionan la "experiencia farmacoterapéutica", definida como la suma de todos los eventos y vivencias asociadas a la medicación a lo largo de la vida, como el factor más determinante sobre la conducta de tomar medicamentos crónicamente. Otros mencionan el "sistema de creencias y valores" hacia los medicamentos como el mayor determinante sobre la "actitud" de consumirlos. Estos hallazgos vislumbran un determinismo cultural hacia la conducta de tomar medicamentos crónicos, lo cual sitúa las estrategias de intervención sobre adherencia en el seno de lo socio-cultural. Al mismo tiempo las intervenciones deben ser éticas y respetuosas si aspiran a ser terapéuticas.

Se puede acceder gratuitamente al artículo completo en español en el enlace del encabezado

Cloretilo: la droga por menos de 10 euros que se vende en farmacias y alarma a la Policía

Juan Manuel Del Olmo

Consumidor Global, 19 diciembre 2021

https://www.consumidorglobal.com/noticias/noticias-servicios/cloretilo-droga-farmacias-policia 1643 102.html

El aumento del consumo de este producto entre los jóvenes hace sonar las alarmas

Si acudimos a una farmacia y pedimos cloretilo, lo más probable es que el encargado de dispensarlo piense que somos deportistas. Quizá incluso piense que nos dedicamos profesionalmente a ello. No obstante, tiene aplicaciones más peligrosas.

En Canals, un pueblo de la Comunidad Valenciana de 13.000 habitantes, la Policía ha detectado un aumento del consumo de cloretilo entre jóvenes y adolescentes. Es un sospechoso habitual, una moda dañina que viene y va. En 2016, los diarios locales de Pontevedra notificaron que los chavales estaban recurriendo a él. El año pasado, la Guardia Civil de Torrelaguna (Madrid) detuvo a varios jóvenes por traficar a pequeña escala con drogas. Les incautaron 37 botes.

"Se puede comprar el cloretilo en cualquier farmacia"

Artiz, inspector jefe de la Policía de Canals, relata a Consumidor Global que el problema radica en que ellos no pueden intervenir ni retirar este producto, porque es legal. "Se puede comprar en cualquier farmacia, en cualquier parafarmacia o internet. Hace cinco años se exigía receta médica para adquirirlo, pero ahora ya no. Los jóvenes lo adquieren de forma rápida, fácil y barata".

Para colocarse durante un breve lapso de tiempo, lo aplican sobre la ropa (por ejemplo, la manga de su sudadera o de su cazadora) y a continuación lo inhalan. No es un método novedoso. Al echar la vista atrás, durante la época dorada de los foros (2002-2010, aproximadamente), algunos usuarios compartían sus experiencias para prevenirse los unos a los otros. En 2006, un internauta explicaba en un foro cómo era el cloretilo: "Aunque eran muy breves, los subidones eran realmente...increíbles".

"Eufóricos y desinhibidos"

El efecto es fugaz, pero intenso. "No llegan a perder la consciencia, pero durante cinco o diez segundos quien la inhala se siete eufórico, deshinibido, y luego mareado o confuso", explica Aritz. Un bote, cuenta el inspector de Policía, les dura toda la noche. Y las reacciones varían. Pueden ir desde unas risas exaltadas hasta daños serios: "Me han confirmado que ha habido algún ingreso hospitalario por intoxicación relacionado con esta sustancia", detalla.

El equipo de Consumidor Global se ha desplazado a una farmacia del centro de Madrid a comprar este producto y hemos podido adquirirlo sin problemas. Cuesta en torno a €6, pero pueden ser todavía menos. En el portal FarmaWonder, el spray de 100 gramos cuesta €5. "Spray que al pulverizar sobre la piel logra un fuerte descenso de la temperatura. De este modo proporciona una anestesia local en la zona", indica el fabricante. Solo especifica, de forma escueta, que está indicado para calmar el dolor.

Un problema que ha ido a más

Artiz, que además de policía es deportista de élite, cuenta que conoce el cloretilo desde hace más de 20 años. A pesar de que la gente piensa que se trata de un medicamento parecido al réflex, el policía señala que no tiene nada que ver: "Se aplica en frío y es analgésico". La rápida vaporización del producto produce un enfriamiento, lo que se traduce en un cosquilleo helado, en una sensación momentánea de "congelación" del cerebro.

"Veníamos detectando el problema desde el pasado agosto, pero ahora ha ido a más", señala Artiz, quien explica que su comisaría se ha puesto en contacto con otras de la región y han podido confirmar que el uso del cloretilo se está extendiendo incluso a nivel nacional. "Aquí en Canals hemos llegado a un acuerdo para que las farmacias exijan receta médica a quien quiera adquirirlo, pero no nos conformamos con eso, queremos que la protección sea mayor. Queremos que en todos sitios se pida receta, porque es una droga", argumenta.

Consumo de benzodiazepinas y fármacos Z en una organización de la seguridad social nacional argentina: ¿uso racional o excesivo?

Marín G, Del Mauro J, Marin L et al. Salud Colectiva, 27 de septiembre de 2021 https://doi.org/10.18294/sc.2021.3583

Resumen

Las benzodiazepinas y los "fármacos Z" (BZD-Z) se prescriben en exceso en muchos países. Este estudio evaluó su consumo en una organización de la seguridad social (obra social) de Argentina de alcance nacional. A partir de un diseño observacional descriptivo se analizó la dispensa ambulatoria de BZD-Z, entre abril 2020 y marzo 2021, a mayores de 18 años; desagregada por sexo, edad, principio activo y vida media. Se encontró una prevalencia anual de uso del 11,6% entre los 431.445 afiliados adultos, con valores más elevados en las

mujeres y mayores de 60 años. El consumo global de BZD-Z fue de 77,6 dosis diarias definidas (DDD) cada 1.000 afiliados-día. El usuario promedio recibió 5,1 dispensas anuales y el equivalente a 1,4 DDD por cada día del año. Las BZD-Z más usadas fueron las de vida media larga. El consumo de BZD-Z resultó elevado y más prolongado que lo recomendado. Es necesario mejorar la calidad en el consumo y reducir el impacto negativo del uso inapropiado de estos fármacos entre los individuos tratados.

Casi una de cada cinco personas con hipertensión toma medicamentos que aumentan la presión arterial

(Nearly 1 in 5 People with hypertension take BP-raising meds) Lou N,

MedPage Today, 22 de noviembre de 2021

https://www.medpagetoday.com/cardiology/hypertension/95813

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(1)

Tags: eventos adversos, NHANES, presión arterial, AINE, anticonceptivo

Muchos pacientes hipertensos pueden estar tomando inadvertidamente medicamentos que aumentan la presión arterial (PA), según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) de EE UU.

Timothy Anderson, del Centro Médico Beth Israel Deaconess en Boston, y sus colegas en JAMA Internal Medicine informaron que en general, en las encuestas que se han ido haciendo entre 2009 y 2018, la prevalencia de uso de dichos medicamentos fue de un 14,9%, alcanzando el 18,5% entre los adultos con hipertensión.

Se estableció cuales eran los medicamentos que aumentan la PA utilizando las guías del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón de 2017. Los medicamentos que los participantes en NHANES tomaron con mayor frecuencia fueron los antidepresivos (8,7%), los antiinflamatorios no esteroideos (AINE; 6,5%), los esteroides (1,9%) y los estrógenos (1,7%).

"La mayoría de los adultos estadounidenses con hipertensión no han alcanzado los objetivos recomendados de PA. Un obstáculo para el control que a menudo se pasa por alto es la iatrogenia, es decir, el uso de medicamentos que se sabe que elevan la PA. Dadas las tendencias nacionales a aumentar la polifarmacia, el uso de medicamentos que elevan la PA puede contribuir al control deficiente de la PA y también empeorar la polifarmacia", dijeron los investigadores.

El uso de estos medicamentos se ha asociado a un mayor uso de antihipertensivos, tanto en personas con hipertensión controlada como no controlada. Los adultos que recibían tratamiento antihipertensivo tenían más probabilidades de tener hipertensión no controlada si tomaban estos medicamentos (OR 1,24; IC del 95%: 1,08-1,43).

"Muchos medicamentos conocidos por elevar la PA tienen alternativas terapéuticas que no producen este efecto adverso, por ejemplo, el paracetamol en lugar de los AINE y los anticonceptivos sólo de progestina o no hormonales en lugar de los anticonceptivos que contienen etinilestradiol", señaló el grupo de Anderson.

"Así, nuestros hallazgos indican que hay una gran oportunidad para mejorar el control de la PA mediante la optimización de los regímenes de medicación, un enfoque que podría reducir también la polifarmacia y la complejidad del régimen de medicación", sugirieron los autores.

"Los médicos que atienden a los pacientes con hipertensión deberían examinar de forma rutinaria los medicamentos que pueden causar una elevación de la PA y considerar la posibilidad de prescribirlos, sustituyéndolos por alternativas terapéuticas más seguras, y minimizando la dosis y la duración de su uso cuando no hay alternativas disponibles", afirmaron.

El estudio transversal incluyó a 27.599 participantes adultos de la NHANES (edad media de 46,9 años; 50,9% mujeres).

La hipertensión se definió como PA sistólica igual o superior a 130 mm Hg o diastólica igual o superior a 80 mm Hg. La prevalencia de hipertensión y de hipertensión no controlada fue del 49,2% y del 35,4%, respectivamente.

El uso de medicamentos recetados se obtuvo a partir de las entrevistas domiciliarias en la NHANES.

Anderson y sus colegas reconocieron que la información sobre los medicamentos era autodeclarada y no incluyeron datos sobre la dosis de medicamentos, la duración y el uso de medicamentos sin receta.

La NHANES fue la base de un informe anterior que sugería que en los últimos años ha habido un descenso tanto del conocimiento como del control de la hipertensión.

Medicamentos sobrantes y caducados en el hogar ¿su almacenaje y desecho representan un problema de salud pública?

Calderón JM, Tarapués M Salud Colectiva, 13 de octubre de 2021 https://doi.org/10.18294/sc.2021.3599

Resumen

Los medicamentos sobrantes y caducados en el hogar deberían ser eliminados de una manera que garantice la seguridad de la población, y que tenga un impacto negativo mínimo en el medio ambiente. Desde esta perspectiva se desarrolló el presente estudio cuyo objetivo fue conocer las prácticas de desecho de medicamentos del botiquín familiar en estudiantes de medicina en Quito-Ecuador. Entre diciembre de 2018 y enero de 2019, se encuestaron 498 estudiantes de diferentes semestres, y se evidenció que hasta un 30,3% de estudiantes alguna vez desechó los medicamentos a través del inodoro, y un 7,2% reconoció que

sacaba los medicamentos del empaque primario, para depositarlos en la basura común. Como objetivo secundario se analizaron los medicamentos caducados y sobrantes del botiquín familiar de los encuestados. Se encontró que los medicamentos más frecuentes fueron metformina, seguido por acetaminofén, espironolactona e ibuprofeno. El estudio muestra la necesidad de desarrollar estrategias multisectoriales para la implementación de políticas sobre el desecho doméstico, las cuales permitirán controlar, y en el mejor de los casos, disminuir el impacto negativo tanto ambiental como en salud pública.

Perú. Recolecta más de dos toneladas de medicamentos vencidos en todo el país

Dirección General de Medicamentos (DIGEMID-Perú), 9 de diciembre de 2021

 $\underline{\text{https://www.digemid.minsa.gob.pe/noticias/2021/12/ID=4816/digemid-recolecta-mas-de-dos-toneladas-de-medicamentos-vencidos-en-todo-el-pais}$

Los fármacos fueron recolectados durante todo el año en casi un centenar de puntos de acopio instalados en todo el territorio nacional.

Con la finalidad de evitar el consumo de medicinas vencidas que pongan en riesgo la salud de las personas, en lo que va del año, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid) del Ministerio de Salud (Minsa) ha recolectado más de dos toneladas de medicamentos caducados y en mal estado a través de casi un centenar de puntos de acopio instalados en todo el país.

"Se han instalado 65 contenedores en diversos puntos de acopio permanentes, ubicados en establecimientos de salud de la capital, en los que se ha logrado reunir dos toneladas de medicamentos vencidos. A ello se suman los productos acopiados en 32 puntos instalados en el interior del país", informó la directora de Inspección y Certificación de la Digemid, Marisa Papen.

Como parte de la "Campaña Nacional de Recolección de medicamentos vencidos y no utilizables en el hogar" la Digemid realizó una feria informativa en la plaza San José, del distrito Jesús María, donde las personas tuvieron la oportunidad de entregar sus medicinas vencidas.

Cabe resaltar que los productos vencidos recolectados serán destruidos en los próximos días, así lo indicó Marisa Papen.

"El objetivo de estas acciones es evitar que los medicamentos vencidos sean utilizados por las personas o que sean desechados junto con la basura, porque cuando esto sucede, los recicladores se encargan de seleccionarlos para luego venderlos a sujetos inescrupulosos que se dedican al comercio ilegal sin tomar en cuenta que ello pone en riesgo la salud de la población", detalló la funcionaria.

En la plaza San José se instalaron contenedores para recibir medicamentos vencidos, deteriorados, parcialmente utilizados o que ya no se necesitan, así como envases, cosméticos en desuso y productos de higiene personal caducados.

La feria contó con la participación de las personas que transitaban por la zona, quienes pudieron entregar sus medicamentos vencidos e interactuar en las actividades lúdicas y concursos que realizó la Digemid. Para conocer más información sobre los riesgos del uso de medicamentos vencidos y los puntos de acopio en donde están

instalados los contenedores pueden ingresar al siguiente enlace: https://www.digemid.minsa.gob.pe/establecimientos/centros-acopio-medicamentos-vencidos