

# **Boletín Fármacos:** *Prescripción, Farmacia y Utilización*

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



**Volumen 26, número 1 , febrero 2023**



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

### **Editores**

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

### **Asesores en Farmacología**

Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Mariano Madurga, España

### **Asesor de Farmacia**

Emilio Pol Yanguas

### **Asesor en Prescripción y Utilización**

Juan Gervás, España

### **Corresponsales**

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

### **Webmaster**

People Walking

### **Equipo de Traductores**

Núria Homedes, EE. UU  
Enrique Muñoz Soler, España

Antonio Ugalde, EE.UU.

María Cristina Latorre, Colombia  
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

### **Editores Asociados**

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil  
Albin Chaves, Costa Rica  
Hernán Collado, Costa Rica  
Anahí Dresser, México  
José Humberto Duque, Colombia  
Rogelio Fernandez, México  
Albert Figueras, España  
Sergio Gonorazky, Argentina  
Alejandro Goyret, Uruguay  
Eduardo Hernández, México  
Óscar Lanza, Bolivia  
René Leyva, México  
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](mailto:nhomedes@gmail.com)). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN 2833-129X DOI 10.5281/zenodo.7618851

# Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(1)

---

## Noticias sobre la Covid

---

|   |    |
|---|----|
| Seguridad y eficacia de la vacuna SOBERANA-02 contra el covid-19 a base de proteínas conjugadas en dos dosis y de una combinación heteróloga de tres dosis con SOBERANA-Plus: ensayo clínico de fase 3 doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.<br>Toledo-Romaní ME, García-Carmenate M, Valenzuela-Silva C et al, | 1  |
| "Estamos jugando con fuego", dice el médico que analiza los daños de la vacuna contra el covid<br>Maryanne Demasi   | 1  |
| Dosis de refuerzo de vacunas covid-19 para adultos jóvenes: evaluación de riesgos y beneficios y análisis ético de las políticas universitarias que obligan a vacunarse<br>K. Bardosh, A. Krug, E. Jamrozik, et al  | 3  |
| Anakinra (KINERET) para la covid-19 grave<br>Rev Prescrire 2022; 31 (242): 268  | 3  |
| Tocilizumab (ROACTEMRA) para la covid-19 grave<br>Rev Prescrire 2022; 31 (242): 262-263   | 4  |
| Uso de plasma convaleciente como terapia adyuvante en pacientes hospitalizados por covid-19: ensayo PLACOVID<br>A.A. Moura, M. Sosnoski, A.M. Rosa, L. Sekine   | 6  |
| Bebtelovimab: la evolución de SARS-CoV-2 acaba con otro tratamiento a base de anticuerpos<br>Salud y Fármacos   | 6  |
| Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) y bebtelovimab: Los anticuerpos monoclonales y las nuevas cepas de covid<br>Salud y Fármacos  | 7  |
| La ETF advierte que los anticuerpos monoclonales podrían no ser eficaces contra las cepas emergentes de SARS-CoV-2<br>EMA News  | 7  |
| Tixagevimab + cilgavimab (EVUSHELD) para prevenir la covid-19<br>Rev Prescrire 2022; 31 (241): 235  | 8  |
| Análisis crítico del uso del cóctel de anticuerpos monoclonales cilgavimab más tixagevimab (Evusheld™) para la profilaxis y el tratamiento de la COVID-19<br>D. Focosi, A. Casadevall   | 8  |
| Una empresa privada nueva aborda el enigma del covid persistente<br>Salud y Fármacos  | 9  |
| Los refuerzos covid actualizados podrían haber sido mejores - Desde su diseño hasta la implementación, nuestras dosis de refuerzo bivalentes no dieron en el blanco<br>John P. Moore, Céline Gounder  | 10 |
| La inmunidad natural e híbrida ¿Evita la necesidad de refuerzos vacunales frecuentes contra el SRAS-CoV-2 en la fase endémica?<br>S. Pilz, y J.P.A. Ioannidis,  | 12 |

---

## Herramientas Útiles

---

|   |    |
|---|----|
| El ISMP publica 3 buenas prácticas para garantizar un uso seguro de los medicamentos<br>Karen Blum, David Bronstein | 12 |
|---|----|

---

## Innovación

---

|  |    |
|--|----|
| Buprenorfina en implantes subcutáneos (SIXMO) para la dependencia de los opioides<br>Rev Prescrire 2022; 31 (243): 291 | 14 |
| Estetrol + drospirenona (Drovelis) como anticonceptivo oral<br>Rev Prescrire 2022; 31 (241): 229-230                   | 14 |
| Liraglutida (SAXENDA) para los adolescentes con obesidad<br>Rev Prescrire 2022; 31 (242): 260-261                      | 16 |

|   |    |
|---|----|
| Opinión de los editores de Prescrire sobre los medicamentos para bajar de peso<br>Rev Prescrire 2022; 31 (242): 261                         | 18 |
| Ponesimod (PONVORY) para la esclerosis múltiple<br>Rev Prescrire 2022; 31 (240): 208-209  | 18 |
| Vacuna meningocócica de los grupos A, C, W e Y (MENQUADFI) desde los 12 meses<br>Rev Prescrire 2022; 31 (242): 268                          | 20 |
| Vacuna contra el meningococo de grupo B con lipoproteínas fHbp de las subfamilias A y B (TRUMENBA)<br>Rev Prescrire 2022; 31 (240): 206-207 | 20 |

---

## **Resistencia Antimicrobiana**

---

|  |    |
|--|----|
| Un informe pone de relieve el aumento de la resistencia a los antibióticos en infecciones bacterianas que afectan al ser humano y la necesidad de mejorar los datos al respecto<br>OMS   | 21 |
| Cinco retos que los gobiernos deben afrontar para resolver el estancamiento en el desarrollo de antibióticos<br>REACT  | 25 |
| La falta de acceso a los medicamentos es una de las principales causas de la farmacoresistencia ¿Qué puede hacer el sector farmacéutico?<br>Access to Medicine Foundation  | 25 |
| Reducir el uso innecesario de antimicrobianos en la cría de animales<br>Viviana Muñoz Tellez   | 25 |
| Tratamiento antibiótico de corta duración frente al de larga duración en niños con neumonía no grave adquirida en la comunidad: una revisión sistemática y metaanálisis.<br>Li Q, Zhou Q, Florez ID, et al.                            | 26 |
| Asociación entre la prescripción inadecuada de antibióticos a pacientes pediátricos ambulatorios, los acontecimientos adversos relacionados con los medicamentos y los gastos en salud<br>A.M. Butler, D.S. Brown, M.J. Durkin, et al. | 26 |
| Presentación de informes sobre los patrones de consumo de antibióticos mediante la clasificación de acceso, control y reserva (AWaRe) de la OMS en el Caribe<br>T. Roche, N. El Omeiri, R.E. Quiros, J. Hsieh, P. Ramon-Pardo          | 28 |
| EE UU. Evidencia disponible al recibir la aprobación regulatoria y coste de los nuevos antibióticos en 2016-19: estudio de cohortes de los medicamentos aprobados por la FDA<br>M. Mitra-Majumdar, J.H. Powers, B.L. Brown, et al      | 28 |
| Análisis de la exposición a los antibióticos y la sepsis neonatal de aparición temprana en Europa, Norteamérica y Australia<br>Eric Giannoni, Varvara Dimopoulou, Claus Klingenberg et al  | 29 |
| 1 de cada 3 personas usa antibióticos sin receta, según un estudio de la OMS/Europa<br>OMS   | 30 |
| Síntesis de evidencia y recomendaciones: directrices para la profilaxis antibiótica y la elección de antisépticos en las mujeres con parto vaginal instrumentado o cesárea<br>OPS  | 31 |
| Mejorar el uso de antibióticos para tratar la diarrea con el apoyo de un mecanismo electrónico basado en probabilidad para tomar decisiones clínicas: un ensayo cruzado aleatorizado<br>E.J. Nelson, A.I. Khan, A.M. Keita, et al      | 31 |
| Más de 35.000 personas mueren cada año en Europa a causa de infecciones resistentes a los antimicrobianos<br>Pere Íñigo  | 32 |
| España. Así está contribuyendo el PRAN a racionalizar el uso de antibióticos en España<br>Manuel F Bustelo   | 33 |
| Ecuador. Análisis de las prescripciones de antibióticos en pacientes pediátricos con infecciones respiratorias agudas en un hospital básico de Ecuador<br>Aida Adriana Miranda-Barros, Zimara Abigail et al..                          | 34 |
| Lucha contra la resistencia emergente a los antipalúdicos en África<br>OMS   | 34 |

|  |    |
|--|----|
| Reino Unido. Los farmacéuticos han mejorado la prescripción de antibióticos, según un estudio realizado en 6.000 consultas generales del Reino Unido<br>Carolyn Wickware | 35 |
|--|----|

---

## **Cannabis Medicinal**

---

|   |    |
|---|----|
| Cannabidiol (EPIDYOLEX) para la epilepsia asociada al complejo de esclerosis tuberosa<br>Rev Prescrire 2022; 31 (242): 264-265  | 36 |
| Cambios en las visitas a urgencias por síndrome de hiperémesis por cannabis tras la legalización del cannabis recreativo y su posterior comercialización en Ontario, Canadá<br>D.T. Myran, R. Roberts, M. Pugliese, et al | 37 |

---

## **Prescripción**

---

|  |    |
|--|----|
| Para reducir la prescripción en cascada<br>Therapeutics Initiative #138, noviembre de 2022   | 38 |
| ¿Cuánto tiempo se debería esperar para planear un embarazo después de discontinuar un medicamento?<br>Rev Prescrire 2022; 31 (240): 211-212                                      | 38 |
| Deprescripción en cuidados paliativos de pacientes oncológicos<br>Christel Hedman, Gabriella Frisk, Linda Björkhem-Bergman   | 40 |
| Tratamientos dirigidos o personalizados: conceptos y nomenclatura<br>Fundación Femeba  | 41 |
| Pruebas moleculares para ofrecer recomendaciones personalizadas de quimioterapia: riesgo de sobretratamiento y de infratratamiento.<br>T. Olivier, V. Prasad                     | 41 |
| Gestión del riesgo de conflictos de interés en los comités de elaboración de guías<br>L. Parker, L. Bero   | 42 |
| Manejo de eventos adversos en unidades de Neonatología en América: una revisión de la literatura<br>Sergio Jara-Rosales, Loreto Calderón, Camila Ávila-Flores et al              | 43 |
| Una revolución se tambalea: ¿Sobrevivirá el hospital “libre de medicamentos” de Noruega?<br>Robert Whitaker  | 43 |
| La causa de la depresión probablemente no sea un desequilibrio químico en el cerebro, según un nuevo estudio<br>Joanna Moncrieff, Mark Horowitz                                  | 43 |
| Desmesura y equívoco en los artículos sobre las propiedades terapéuticas de los psicodélicos.<br>Emilio Pol Yanguas  | 45 |
| Violaciones sistemáticas de los derechos y la seguridad de los pacientes: Medicación forzosa de una cohorte de 30 pacientes en Alaska<br>Gail Tasch, Peter C Gøtzsche            | 51 |
| Uso de psicotrópicos durante el embarazo y la lactancia y desarrollo precoz de los niños expuestos<br>A.L. Leutritz, L. van Braam, K. Preis, et al.                              | 51 |
| Reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y biológicos<br>Diana María Martínez-Castillo, Juan Camilo Ardila-Herrera, Ana María Calle-Álvarez et al                    | 52 |
| Ácido micofenólico y embarazo: genotoxicidad, malformaciones, abortos espontáneos<br>Rev Prescrire 2022; 31 (240): 210-213   | 52 |
| Ácido valproico. Guía de prescripción de ácido valproico a las mujeres con potencial reproductivo: olvidar que existe<br>M.P. Freeman  | 54 |
| AINE. Eficacia y seguridad de los AINE en bebés: Una revisión exhaustiva de la literatura de los últimos 20 años<br>Victoria C. Ziesenitz, Tatjana Welzel, Madelé van Dyk, et al | 55 |
| ¿Qué sabe Ud sobre los antagonistas dopaminérgicos?<br>Therapeutics Initiative #139, diciembre de 2022   | 56 |

|  |    |
|--|----|
| Atidarsagén autotemcel (LIBMELDY) para la leucodistrofia metacromática<br>Rev Prescrire 2022; 31 (243): 289-290  | 56 |
| Aspirina diaria en dosis bajas y riesgo de caídas graves y fracturas en personas mayores sanas. Un subestudio del ensayo clínico aleatorizado ASPREE<br>Anna L. Barker, Renata Morello, Le Thi Phuong Thao et al                 | 57 |
| ¿Se debe seguir recomendando la aspirina para la prevención cardiovascular primaria?<br>Salud y Fármacos   | 58 |
| Brivaracetam (BRIVIACT) para la epilepsia focal a partir de los dos años<br>Rev Prescrire 2022; 31 (243): 294  | 59 |
| Caplacizumab (CABLIVI) y púrpura trombocitopénica trombótica adquirida en adolescentes<br>Rev Prescrire 2022; 31 (243): 295  | 59 |
| Clopidogrel en combinación con aspirina para prevenir la recurrencia del ictus isquémico<br>Rev Prescrire 2022; 31 (240): 207  | 60 |
| Daratumumab + lenalidomida + dexametasona como tratamiento de primera línea para algunos mielomas múltiples<br>Rev Prescrire 2022; 31 (241): 238   | 60 |
| Fluoroquinolonas. Asociación del tratamiento con fluoroquinolonas a dosis más altas con acontecimientos adversos graves en adultos mayores con enfermedad renal crónica avanzada<br>F.T. Muanda, M.M. Sood, M.A. Weir, et al.    | 61 |
| Ipilimumab (YERVOY) + nivolumab (OPDIVO) para algunos mesoteliomas pleurales inoperables<br>Rev Prescrire 2022; 31 (242): 266  | 62 |
| Nivolumab (OPDIVO) como tratamiento adyuvante para algunos cánceres de esófago<br>Rev Prescrire 2022; 31 (243): 290  | 63 |
| Nomegestrol y clormadinona<br>EMA  | 64 |
| Opioides. Acusan a la agencia de salud de EE UU de ceder frente a la industria farmacéutica con su nueva guía sobre opiáceos<br>Chris McGreal  | 65 |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA) para el linfoma de Hodgkin en recaída o refractario<br>Rev Prescrire 2022; 31 (242): 265  | 66 |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA) como tratamiento de primera línea para algunos cánceres de esófago avanzados<br>Rev Prescrire 2022; 31 (243): 292-293   | 67 |
| Pemigatinib (PEMAZYRE) para ciertos colangiocarcinomas<br>Rev Prescrire 2022; 31 (243): 288  | 68 |
| Vedolizumab: ¿Cuál es el beneficio de aumentar la frecuencia de la dosis?<br>Sonia Bouri, Emma Johnston  | 68 |
| Venetoclax (VENCLYXTO) como tratamiento de primera línea para la leucemia mieloide aguda<br>Rev Prescrire 2022; 31 (243): 293  | 69 |
| El sorprendente fracaso de la vitamina D en los niños con deficiencia<br>F. Perry Wilson   | 70 |
| Suplementos de vitamina C: ¿Qué muestran las revisiones sistemáticas Cochrane?<br>Osmar Clayton Person, Paula Ribeiro Lopes Almeida, Andrea Aparecida Siqueira Nakamura, et al   | 72 |
| ¿Qué predice la remisión de la diabetes tipo 2 sin fármacos? Conclusiones de un servicio de medicina general que evaluó durante 8 años una dieta baja en carbohidratos con pérdida de peso<br>D. Unwin, C. Delon, J. Unwin et al | 72 |
| Tratamientos perjudiciales para la artritis de rodilla: AINE, inyecciones de esteroides<br>Salud y Fármacos  | 73 |

---

## Farmacia

|   |    |
|---|----|
| EE UU. Los farmacéuticos y la deprescripción en un entorno de cuidados paliativos<br>Dylan DeCandia | 73 |
|---|----|

|   |    |
|---|----|
| Efecto de las alertas por correo electrónico de los farmacéuticos en la prescripción simultánea de opiáceos y benzodiacepinas por parte de prescriptores y gestores de atención primaria: Un ensayo clínico aleatorizado.<br>A. Sacarny, E. Safran, M. Steffel et al. | 74 |
| Plan de estudios sobre medicamentos de calidad inferior y falsificados para estudiantes de farmacia. Guía curricular y marco de competencias 2021<br>International Pharmaceutical Federation  | 75 |
| Abordaje de las enfermedades respiratorias crónicas desde la atención farmacéutica.<br>Foro Farmacéutico de las Américas  | 77 |
| El cáncer y la atención farmacéutica<br>Foro Farmacéutico de las Américas   | 77 |
| Atención de las enfermedades cardiovasculares desde la farmacia<br>Foro Farmacéutico de las Américas  | 77 |
| Cómo los farmacéuticos pueden mejorar la adherencia de los pacientes<br>José María Gómez  | 78 |
| Portugal. Interacciones potenciales entre medicamentos en la farmacia comunitaria - Un estudio exploratorio<br>Ángelo Jesus, Rita Primo Oliveira  | 79 |
| Puerto Rico. Farmacias de la comunidad se oponen a que Walgreens y CVS participen en el plan vital<br>Sin Comillas, 6 de noviembre de 2022  | 79 |

---

## Utilización

---

|  |    |
|--|----|
| Los padres y la melatonina para los hijos<br>Salud y Fármacos  | 80 |
| Uso excesivo de medicamentos en países de ingresos bajos y medios: una revisión exploratoria<br>L. Albarqouni, S. Palagama, J. Chai, P. Sivananthajothy et al,   | 80 |
| Actitudes y creencias de los adultos mayores y de los cuidadores hacia la deprescripción en los países francófonos: un estudio transversal multicéntrico<br>Barbara Roux, Bianca Rakheja, Caroline Sirois, et al | 81 |
| Casi 40 millones de niños son peligrosamente susceptibles a la creciente amenaza del sarampión<br>CDC, OMS,  | 81 |
| Brasil. Perfil epidemiológico de las intoxicaciones exógenas por medicamentos en Paraná<br>Veridiana Leite da Silva de Lima, Nádia Raquel Suzini Camillo   | 82 |
| Chile. Prevalencia de uso de medicamentos potencialmente inapropiados según los criterios stopp & start y factores asociados a su uso en personas mayores hospitalizadas<br>Toledo Molina, Vivian Oriana         | 83 |
| Dinamarca es el único país europeo donde ha disminuido el uso de pastillas para la depresión<br>Peter C. Gøtzsche  | 83 |
| España. Patrón de intoxicaciones pediátricas en Urgencias. Evolución tras 20 años<br>C. Alcalde Martín, F. Centeno Malfaz, R. Velasco Zúñiga et al.  | 84 |
| Magnitud de la epidemia de opioides en EEUU<br>Salud y Fármacos  | 85 |
| República Dominicana. Medición de adherencia a antirretrovirales con métodos múltiples en La Romana, República Dominicana<br>P. Baez, A. Tiburcio, N. Alba, F. Mateo, E. Grullon, S. Cordero, et al.             | 85 |
| Análisis de la prescripción en adultos mayores de una policlínica de salud mental del Hospital Vilardebó, Uruguay<br>Mauricio Mato, Ismael Olmos, Diana Angulo et al.  | 86 |
| Uruguay. Gestión de los medicamentos vencidos en domicilio y la seguridad de los pacientes.<br>Federico Garafoni y Noelia Speranza   | 86 |

---

## Noticias sobre la Covid

**Seguridad y eficacia de la vacuna SOBERANA-02 contra el covid-19 a base de proteínas conjugadas en dos dosis y de una combinación heteróloga de tres dosis con SOBERANA-Plus: ensayo clínico de fase 3 doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.** (*Safety and efficacy of the two doses conjugated protein-based SOBERANA-02 COVID-19 vaccine and of a heterologous three-dose combination with SOBERANA-Plus: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 clinical trial*)

Toledo-Romaní ME, García-Carmenate M, Valenzuela-Silva C et al,

*Lancet Reg Health Am.* 2023 Feb;18:100423. doi: 10.1016/j.lana.2022.100423. [\(de libre acceso en inglés\)](#)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (1)*

**Tags:** pandemia, vacunas covid, producción de vacunas en América Latina, Cuba, efectividad de las vacunas covid

### Resumen

**Antecedentes.** SOBERANA-02 es una vacuna conjugada contra el covid-19 (conjugado vacunal del toxoide tetánico y el dominio de unión al receptor o RBD). Los ensayos clínicos de fase 1/2 mostraron que tiene alta inmunogenicidad, promoviendo la IgG neutralizante y la respuesta específica de células T. Una tercera dosis heteróloga de SOBERANA-Plus (dímero de RBD) aumentó aún más los anticuerpos neutralizantes. El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad y eficacia de dos regímenes de inmunización: dos dosis de SOBERANA-02 y una combinación heteróloga de tres dosis añadiendo SOBERANA-Plus.

**Métodos.** Entre el 8 de marzo y el 24 de junio de 2021 realizamos en La Habana, Cuba, un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase 3, que evaluó un esquema de dos dosis de SOBERANA-02 y un esquema heterólogo añadiendo una dosis de SOBERANA-Plus (RPCEC00000354). Los participantes de 19-80 años fueron asignados aleatoriamente a recibir con 28 días de intervalo el esquema de dos o tres dosis o placebo. El criterio de valoración principal fue la eficacia de la vacuna en la prevención de la aparición de covid-19 sintomática confirmada por RT-PCR al menos 14 días después de la segunda o tercera dosis, en un

análisis por protocolo. También se evaluó la eficacia contra la enfermedad grave y, en todos los participantes que recibieron al menos una dosis de vacuna/placebo, la seguridad durante 28 días después de cada dosis.

**Resultados.** Se incluyeron 44.031 participantes (52,0% mujeres, 48,0% hombres; mediana de edad 50 años, rango 19-80 años; 7,0% negros, 24,0% mestizos, 59,0% blancos) en un contexto de predominio inicial de COV Beta, que fue parcialmente reemplazada por Delta cerca del final del ensayo. La eficacia de la vacuna en la combinación heteróloga fue del 92,0% (IC 95%: 80,4-96,7) contra la enfermedad sintomática. No hubo ningún caso grave de covid-19 en el grupo de la vacuna frente a 6 en el grupo placebo. Dos dosis de SOBERANA-02 fueron eficaces contra la covid-19 sintomática y grave en un 69,7% (IC 95%: 56,5-78,9) y 74,9% (IC 95%: 33,7-90,5), respectivamente. La aparición de eventos adversos (EA) graves y severos fue muy infrecuente y se distribuyó por igual entre los grupos placebo y vacuna. Los EA identificados fueron ligeramente más frecuentes en el grupo de la vacuna, pero fueron predominantemente locales y en su mayoría leves y transitorios.

**Interpretación.** Nuestros resultados indican que las vacunas SOBERANA, fáciles de fabricar, son eficaces en un contexto de circulación de COV Beta y Delta, tienen un perfil de seguridad favorable y pueden ser una opción atractiva para usar en los programas de vacunación covid-19.

### "Estamos jugando con fuego", dice el médico que analiza los daños de la vacuna contra el covid

*("We're playing with fire" says doctor analysing covid vaccine harms)*

Maryanne Demasi, 15 de enero de 2023

<https://maryannedemasi.substack.com/p/were-playing-with-fire-says-doctor>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

**Tags:** ARNm, pandemia, Ómicron, respuesta a las vacunas, balance riesgo-beneficio de las vacunas covid, efectos adversos de las vacunas, infarto agudo de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia inmunitaria, embolia pulmonar, FDA

Joe Fraiman, médico de urgencias que reside en Luisiana y autor principal de un importante estudio que volvió a analizar los datos originales de los ensayos de la vacuna con ARNm, ha solicitado que se suspendan las vacunas.

Fraiman hizo el anuncio en un vídeo en línea que corrió como la pólvora por las redes sociales. Hace poco hablé con él para saber qué era lo que más le preocupaba de las vacunas.

"Desde que surgió la variable Omicron, los beneficios de la vacuna se han reducido mucho. En un año, sólo he ingresado a

una persona con covid-19 en el hospital y mis colegas han tenido experiencias similares", dijo Fraiman. "Por lo que, si estamos administrando la vacuna para evitar hospitalizaciones y muertes, el impacto de las vacunas es bastante insignificante".

Fraiman se une a un número creciente de médicos e investigadores que cuestionan si los beneficios de las vacunas compensan los daños.

El año pasado, Fraiman y sus colegas publicaron su análisis en la revista *Vaccine*, y descubrieron que la tasa de efectos adversos graves asociados a las vacunas de ARNm era de 1 por cada 800, muy superior a la tasa de efectos adversos observada con las vacunas tradicionales, de 1 a 2 por cada millón.

"Creo que las vacunas covídicas deberían retirarse del mercado", afirma Fraiman. "No creo que sea prudente seguir



administrándolas a la gente, hasta que tengamos pruebas de que aportan un beneficio neto. Y si sólo hay un beneficio neto en un determinado grupo, entonces sólo deberíamos administrársela a las personas de ese grupo", añadió.

### Errores de la FDA

Poco después de que se publicara el análisis de Fraiman en septiembre de 2022, hablé con él sobre una investigación que yo estaba haciendo sobre el programa de vigilancia poscomercialización de la FDA que patrocinaba el BMJ.

Le dije que la FDA había detectado un posible aumento de cuatro tipos de efectos adversos graves en personas mayores que habían recibido la vacuna de ARNm de Pfizer, pero que los hallazgos no se habían anunciado al público.

(Los cuatro acontecimientos adversos graves eran infarto agudo de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia inmunitaria y embolia pulmonar).

Fraiman se mostró incrédulo ante el hecho de que la FDA hubiera estado ignorando esas señales de seguridad y no hubiera alertado a los médicos o al público sobre los daños potenciales de las vacunas.

"Deben tener en cuenta el derecho de las personas a otorgar el consentimiento informado. Como médicos, cuando recomendamos terapias médicas, tenemos que explicar al paciente todos los riesgos y beneficios. Esto no está ocurriendo", dijo Fraiman en aquel momento.

Desde entonces, la FDA ha publicado su análisis en la revista *Vaccine* y -de los cuatro acontecimientos adversos graves que había detectado inicialmente- sólo la embolia pulmonar (coágulos de sangre en los pulmones) seguía alcanzando el umbral estadístico de señal de la agencia (cociente de tasas = 1,54)

"¡Eso representa un aumento del 54% en la incidencia de embolia pulmonar!", comentó Fraiman, "¿Por qué no hemos oído nada de esto en las noticias? Si, un año, la vacuna de la gripe causara un aumento del 54% en los casos de embolia pulmonar, lo dirían todos los titulares de noticias del mundo."

La FDA todavía no ha emitido ningún comunicado de prensa, ni ha dicho nada a los médicos, ni ha modificado la etiqueta del producto o los formularios de consentimiento.

Fraiman afirma que la agencia tiene demasiados conflictos: la FDA aprueba las vacunas y, por tanto, no debería encargarse de vigilar su seguridad.

"Es una locura", dice Fraiman. "Que las mismas personas que aprueban las vacunas se encarguen también de monitorear la seguridad de la vacuna que aprobaron es un gran conflicto de interés. Imagínese tener que informar al público sobre una señal de seguridad grave cuando su jefe aprobó y recomendó las vacunas".

Y añadió: "La seguridad del público depende de que los funcionarios de la FDA se auto inculpen. Hay que arreglar el sistema. Necesitamos tener una agencia separada que se encargue de la vigilancia. Me parece muy problemático".

### Exceso de muertes

Fraiman también ha estado monitoreando los datos sobre el exceso de muertes (es decir, mide cuántas muertes más se han producido de lo que cabría esperar) y dice estar seriamente preocupado.

"No veo un gran esfuerzo por parte de los gobiernos para intentar averiguar por qué se está produciendo un exceso de mortalidad en muchos países", afirma Fraiman.

"Estamos dando dosis de refuerzo a millones de personas y tenemos un exceso de mortalidad inexplicable. Eso no significa que se deba a las vacunas, sólo significa que es plausible. Y mientras exista esa posibilidad, deberíamos detener las vacunas e intentar averiguar la causa. Es irresponsable no investigar", añadió.

En el Reino Unido, por ejemplo, la BBC informó que el exceso de muertes está en su peor momento de los últimos 50 años. Desde la llegada del covid, se ha producido un exceso de algo más de 30.000 muertes relacionadas con enfermedades cardíacas, pero ningún estudio ha señalado que se deban a las vacunas contra el covid.

Fraiman señala un estudio alemán de autopsias que relacionaba la muerte súbita cardíaca con las vacunas, y datos recientes de los CDC que detectaban una posible relación entre el refuerzo bivalente de Pfizer y el ictus en personas de 65 años o más.

"Cada vez es más difícil ignorarlo. Nuestro estudio aporta pruebas de que las vacunas de ARNm causan efectos adversos graves, a partir de estudios de autopsias hemos obtenido pruebas de que están causando muerte súbita cardíaca y ahora tenemos datos de vigilancia que muestran que aumentan el riesgo de embolia pulmonar en un 54%", dijo Fraiman.

"Ya no me siento cómodo recomendando las vacunas a nadie. Ya no recomendaría esta vacuna a mis hijos ni a nadie de mi familia, ni siquiera el refuerzo para los ancianos. Creo que estamos jugando con fuego, y no entendemos lo que estamos haciendo... hay demasiada incertidumbre", añadió.

## Dosis de refuerzo de vacunas covid-19 para adultos jóvenes: evaluación de riesgos y beneficios y análisis ético de las políticas universitarias que obligan a vacunarse

(COVID-19 vaccine boosters for young adults: a risk benefit assessment and ethical analysis of mandate policies at universities)

K. Bardosh, A. Krug, E. Jamrozik, et al

Journal of Medical Ethics, 5 de diciembre de 2022. doi: 10.1136/jme-2022-108449 (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)

**Tags: mandatos universitarios, vacunación masiva, vacunación de adolescentes, ARNm, miocarditis, pandemia, gestión del covid, política inadecuada**

### Resumen

En 2022, los estudiantes de las universidades norteamericanas que exigieron el refuerzo de la vacunación con una tercera dosis de vacuna contra el covid-19 corrieron el riesgo de no poderse matricular si no estaban vacunados. Para evaluar la idoneidad de obligar a recibir las dosis de refuerzo en este grupo de edad, combinamos la evaluación empírica de riesgos y beneficios y el análisis ético.

Para prevenir una hospitalización por covid-19 en un periodo de 6 meses, estimamos que entre 31.207 y 42.836 adultos jóvenes de 18-29 años deberían recibir una tercera vacuna de ARNm.

Se espera que los mandatos de refuerzo en adultos jóvenes causen un daño neto: por cada hospitalización por covid-19 evitada, prevemos al menos 18,5 acontecimientos adversos graves de las vacunas de ARNm, incluyendo 1,5-4,6 casos de miopericarditis (que normalmente requieren hospitalización) asociada al refuerzo entre los varones. También anticipamos 1.430-4.626 casos de reactividad de grado  $\geq 3$  que interfiere con las actividades diarias (aunque normalmente no requieren hospitalización).

Que las universidades obliguen a los estudiantes a recibir dosis de refuerzo no es ético porque:

- (1) no es una política basada en una evaluación estratificada de riesgos y beneficios actualizada para este grupo de edad (era omicron);
- (2) pueden resultar en un daño neto para los adultos jóvenes sanos;
- (3) no ha proporcionalidad: los daños esperados no son compensados por los beneficios para la salud pública, dada la modesta y transitoria eficacia de las vacunas contra la transmisión;
- (4) violan el principio de reciprocidad porque los daños graves relacionados con las vacunas no se compensan de manera fiable debido a las lagunas en los esquemas de lesiones por vacunas; y
- (5) pueden resultar en daños sociales más amplios.

Consideramos los argumentos en contra, incluyendo los esfuerzos para aumentar la seguridad en el campus, pero encontramos que están plagados de limitaciones y poco apoyo científico. Por último, discutimos la relevancia política de nuestro análisis para los mandatos de vacunación de la serie primaria covid-19.

## Anakinra (KINERET) para la covid-19 grave

Rev Prescrire 2022; 31 (242): 268

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (1)

**Tags: inmunosupresor, agonista del receptor de interleucina, pandemia**

### Nada nuevo

La *anakinra*, un inmunosupresor antagonista del receptor de interleucina 1, está autorizada en la UE para tratar un conjunto de trastornos inflamatorios. Ahora también ha sido autorizada para tratar a adultos con covid-19 que requieren oxigenoterapia y que tienen una concentración del receptor activador del plasminógeno de uroquinasa soluble (suPAR) de 6 ng/ml o más [1]. La proteína suPAR es liberada por los neutrófilos, en particular durante la activación inmune. Varios estudios sugieren que los niveles elevados de suPAR pronostican un aumento del riesgo de padecer una insuficiencia respiratoria grave. Sin embargo, no hay consenso sobre el valor de corte para este marcador que se debería usar al tomar decisiones terapéuticas [1]. La evaluación de la *anakinra* en pacientes con covid-19 que

requieren oxigenoterapia es menos sólida que la del *tocilizumab* [2]. Los resultados disponibles de un único ensayo clínico sobre su capacidad de reducir la mortalidad o la necesidad de ventilación mecánica son precarios. El uso indicado de la *anakinra* se basa en la medición de un marcador de laboratorio que por lo general no está disponible y cuyos resultados son difíciles de interpretar. Todas estas consideraciones llevaron a la Autoridad de Salud de Francia (HAS) a concluir que este medicamento provee “un beneficio clínico insuficiente” para este problema [3].

### Referencias

1. EMA - CHMP “Public assessment report for Kineret. EMEA/H/C/000363/II/0086” 16 December 2021: 133 pages.
2. Prescrire Rédaction “Anakinra (Kineret<sup>o</sup>) et covid-19 grave: pas d’intérêt clinique démontré” Rev Prescrire 2022; 42 (466): 570.
3. HAS - Commission de la transparence “Avis-Kineret” 30 March 2022: 32 pages.

**Tocilizumab (ROACTEMRA) para la covid-19 grave**

Rev Prescrire 2022; 31 (242): 262-263

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (1)***Tags: pandemia, covid, anticuerpo monoclonal, tratamiento covid, ensayo RECOVERY, eficacia de tratamiento, receptores de la interleucina-6**

Entre 2020 y 2021, redujo la mortalidad en algunos pacientes cuando se combinó con corticoesteroides

**Ofrece una ventaja**

En un ensayo clínico aleatorizado —que se ejecutó mayormente en 2020— sin enmascaramiento con 4.116 pacientes, añadir *tocilizumab* a la atención habitual redujo la mortalidad a los 28 días en los pacientes hospitalizados por covid-19 que estaban recibiendo corticoesteroides y oxígeno (29% frente al 35%). La eficacia de añadir *tocilizumab* para reducir la mortalidad en los pacientes que ya están recibiendo ventilación mecánica invasiva y en los que no están recibiendo corticoesteroides es incierta. Estos resultados fueron confirmados con un metaanálisis de los resultados de este ensayo clínico y de otros 18 ensayos clínicos comparativos de menor tamaño. Se desconoce si el *tocilizumab* ofrece alguna ventaja para la covid-19 causada por la variante ómicron, que representa la mayoría de los casos a mediados de 2022. Los efectos adversos principales del *tocilizumab* se relacionan con la inmunosupresión (incluyendo infecciones), la lesión hepática y los trastornos hematológicos.

**Roche**

**ROACTEMRA - tocilizumab** concentrado para solución para infusión intravenosa

- **80 mg, 200 mg o 400 mg** de *tocilizumab* por vial (20 mg/ml)
- **Inmunosupresor; anticuerpo monoclonal antagonista del receptor de interleucina-6**
- **Nueva indicación:** “tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (...) en adultos que están recibiendo corticoesteroides sistémicos y que requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica”. [procedimiento centralizado UE]
- **Nueva dosis:** 8 mg/kg (sin exceder los 800 mg), administrados en una única infusión intravenosa durante 60 minutos. Si los signos o síntomas clínicos no mejoran, se puede administrar una segunda infusión con la misma dosis, con un intervalo de al menos 8 horas entre las dos infusiones.

**Comparar antes de decidir**

La covid-19 puede presentarse con diferentes niveles de gravedad, desde una enfermedad leve sin dificultad respiratoria aguda hasta una enfermedad grave, en ocasiones mortal, con dificultad respiratoria aguda que requiere ventilación mecánica invasiva. Los pacientes con neumonía grave provocada por la infección por SARS-CoV-2 corren el riesgo de padecer complicaciones como embolia pulmonar, ataque isquémico y reacciones inflamatorias intensas similares al síndrome de liberación de citocinas [1].

El tratamiento de la covid-19 grave se basa principalmente en tratar los síntomas y prevenir las complicaciones: una oxigenoterapia adecuada (oxígeno por vía nasal de flujo bajo o alto, ventilación mecánica no invasiva o invasiva) y

anticoagulación [1,2]. En un ensayo clínico aleatorizado (parte del estudio Recovery) que evaluó varios medicamentos en pacientes hospitalizados que estaban recibiendo la atención habitual, agregar el corticoesteroide *dexametasona* en una dosis de 6 mg por día durante 1 a 10 días redujo la mortalidad en los pacientes que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva y, en menor grado, también en los que estaban recibiendo oxígeno sin ventilación mecánica invasiva [1,2].

El inmunosupresor *anakinra*, un antagonista del receptor de interleucina-1, no ha demostrado que pueda reducir la mortalidad o la necesidad de ventilación mecánica en pacientes que requieren oxigenoterapia.

**¿Qué hay de nuevo?**

El *tocilizumab* es un anticuerpo monoclonal que se une a los receptores de la interleucina-6, una citocina que se relaciona principalmente con los fenómenos inmunitarios e inflamatorios. Ya había sido autorizado en la UE, principalmente para tratar algunas enfermedades reumatológicas [2,3]. Ahora, el *tocilizumab* también ha sido autorizado para tratar a adultos con covid-19 que estén recibiendo un tratamiento sistémico con corticoesteroides y que también requieran suplemento de oxígeno o ventilación mecánica [3].

Ante ese cuadro clínico, ¿reduce el *tocilizumab* la mortalidad o la necesidad o duración de la ventilación mecánica? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

**Un ensayo clínico con 4.116 adultos ejecutado entre 2020 y 2021 como parte del proyecto Recovery.** El ensayo clínico principal que evaluó el *tocilizumab* en pacientes con covid-19 se realizó como parte del proyecto Recovery. Este ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento incluyó a 4.116 pacientes hospitalizados que estaban recibiendo suplemento de oxígeno entre abril de 2020 y enero de 2021 (es decir, antes de que surgiera la variante ómicron) [2,4]. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis de *tocilizumab* además de la atención habitual o solo la atención habitual. Si sus signos o síntomas clínicos no mejoraban, podían recibir una segunda dosis de *tocilizumab* entre 12 y 24 horas después de la primera dosis. Aproximadamente el 82% de los pacientes ya estaban recibiendo un corticoesteroide sistémico. Por razones desconocidas, el 16% de los pacientes en el grupo *tocilizumab* no recibieron este medicamento. Los pacientes tenían 64 años en promedio. El 55% de ellos padecían al menos una enfermedad considerada como factor de riesgo para padecer la covid-19 grave, en especial las siguientes: diabetes, un trastorno cardíaco o un trastorno pulmonar crónico. El 45% de los pacientes estaban recibiendo oxigenoterapia de baja intensidad, el 41% ventilación mecánica no invasiva, y el 14% ventilación mecánica invasiva [2-4].

**Reducción de la mortalidad y de la necesidad de ventilación mecánica invasiva en un ensayo clínico.**

La mortalidad a los 28 días de haber comenzado el tratamiento asignado (el criterio de valoración principal según el protocolo) fue del 31% en el grupo de *tocilizumab*, frente al 35% en el grupo control ( $p=0,0028$ ; una diferencia estadísticamente significativa).

Se hicieron análisis de subgrupo que solo aportaron evidencia de baja calidad porque se basaron en criterios que no se habían tenido en cuenta para la aleatorización (no hubo estratificación). La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa en los pacientes que estaban recibiendo corticoesteroides (29% de mortalidad en el grupo de *tocilizumab*, frente a 35%). En los 724 pacientes que no estaban recibiendo corticoesteroides el *tocilizumab* no demostró ser eficaz y, de hecho, la mortalidad fue numéricamente más alta en el grupo *tocilizumab*: 39% frente al 35% en el grupo que recibía solo la atención habitual, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa [2-4].

Al comienzo del ensayo clínico, 562 pacientes estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva, y casi la mitad de ellos murieron (no hubo diferencia entre los grupos) [2-4]. En los pacientes que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva al comienzo del ensayo clínico, el *tocilizumab* redujo la necesidad de recibirla durante los 28 días posteriores al inicio del tratamiento: el 15% de los pacientes en el grupo de *tocilizumab* recibió ventilación invasiva, frente al 19% en el grupo comparativo ( $p=0,0019$ ) [2-4].

**Confirmación de los resultados con un metaanálisis de la OMS.** Una revisión sistemática realizada por la OMS identificó 27 ensayos clínicos aleatorizados que habían evaluado la eficacia de agregar un inhibidor del receptor de la interleucina-6 a la atención habitual, comparado con la atención habitual sola (con o sin placebo) en pacientes hospitalizados por covid-19. Solo se habían publicado los resultados de 9 ensayos clínicos, mientras que los otros 18 aún no habían sido revisados por pares, lo que debilita la calidad de la evidencia que aportan [2,5].

Se evaluó al *tocilizumab* en 19 de estos ensayos clínicos, que incluyeron a un total de 8.050 pacientes; la mitad de estos formaron parte del estudio Recovery. La mediana de edad en estos ensayos clínicos fue de 52 a 68 años. Al momento de la inclusión, el 95% de los pacientes ya estaban recibiendo oxígeno; el 40% recibía ventilación no invasiva y el 15%, ventilación mecánica invasiva. El 66% de los pacientes estaban recibiendo corticoesteroides [2,5].

Según el metaanálisis de los 19 ensayos clínicos, la mortalidad hasta el día 28 fue menor en los grupos de *tocilizumab*: 22% frente al 27% en los grupos control (una diferencia estadísticamente significativa) [2,3,5]. En el análisis de subgrupo, se informó una diferencia estadísticamente significativa a favor del *tocilizumab* en los pacientes que también estaban recibiendo corticoesteroides (25% de mortalidad, frente al 31%) [2,5]. La mortalidad entre los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva al comienzo del ensayo clínico fue de aproximadamente un 40%, sin diferencia entre los grupos. El *tocilizumab* redujo el riesgo de necesitar ventilación mecánica invasiva, pero no redujo su duración en los pacientes que ya la estaban recibiendo al comienzo del ensayo clínico [5].

**Inmunosupresión, trastornos hematológicos, lesión hepática, etc.** Los principales efectos adversos conocidos del *tocilizumab* son los siguientes: los comunes a todos los inmunosupresores;

lesión hepática; neutropenia y trombocitopenia; hemorragia digestiva y perforación intestinal; trastornos desmielinizantes; hipertensión; y síndrome de Stevens-Johnson. El uso simultáneo de *tocilizumab* con un corticoesteroide aumenta el riesgo de inmunosupresión e infecciones [6,7].

El artículo que informó los resultados del estudio Recovery casi no contiene datos sobre los efectos adversos [4]. El análisis de los efectos adversos en el informe público europeo de evaluación (European Public Assessment Report o EPAR, por sus siglas en inglés) se centró en 4 ensayos clínicos en los que 1.002 pacientes recibieron *tocilizumab*. Estos ensayos clínicos no aportaron información nueva sobre el perfil de efectos adversos del *tocilizumab* [2,3]. Según el metaanálisis de la OMS, el 22% de los pacientes tratados con *tocilizumab* tuvieron al menos una infección además del covid-19 durante los 28 días posteriores al tratamiento, frente al 19% en los grupos de control [5].

### En la práctica

En un ensayo clínico controlado con placebo y sin enmascaramiento en aproximadamente 4.000 pacientes, y según el metaanálisis de este ensayo clínico y otros 18 ensayos clínicos comparativos que incluyeron a aproximadamente 4.000 pacientes más, agregar *tocilizumab* a la atención habitual redujo la mortalidad en aproximadamente seis puntos porcentuales en los pacientes hospitalizados con covid-19 grave que requerían suplemento de oxígeno y que estaban recibiendo corticoesteroides. No se ha demostrado que el *tocilizumab* afecte la mortalidad en los pacientes que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva o corticoesteroides. Todos estos ensayos clínicos se ejecutaron antes de que surgiera la variante ómicron del SARS-CoV-2. Dado que esta variante suele causar enfermedad leve, no se puede descartar que el beneficio clínico del *tocilizumab* a mediados de 2022 tal vez sea menor que en 2020 y 2021.

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

### Revisión de la literatura hasta el 16 de junio de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Remdesivir - Veklury°. Covid-19: too many uncertainties over its efficacy as well as its harms” *Prescrire Int* 2021; **30** (222): 14-15.
2. HAS - Commission de la transparence “Avis-Roactemra” 16 February 2022: 42 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Roactemra. EMEA/H/C/000955/ II/0101” 6 December 2021: 174 pages.
4. Recovery Collaborative Group “Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial” *Lancet* 2021; **397**: 1637-1645 + supplementary appendix: 139 pages.
5. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group “Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19. A meta-analysis” *JAMA* 2021; **326** (6): 499-518.
6. Prescrire Editorial Staff “SC tocilizumab - RoActemra°. In giant cell arteritis: an alternative to methotrexate” *Prescrire Int* 2019; **28** (205): 148-149.
7. Prescrire Rédaction “Tocilizumab et sarilumab” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

## Uso de plasma convaleciente como terapia adyuvante en pacientes hospitalizados por covid-19: ensayo PLACOVID

(O uso de plasma convalescente como terapia adjuvante em pacientes hospitalizados por covid-19: PLACOVID trial)

A.A. Moura, M. Sosnoski, A.M. Rosa, L. Sekine

*Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 2022; 44, Supplement 2, S666

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1144>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** pandemia, Brasil, tratamiento covid, plasma convaleciente

**Objetivos.** Este estudio investigó el efecto de la terapia con Plasma de Convaleciente (PC) en la mejoría clínica de pacientes hospitalizados con diagnóstico de covid-19 grave, internados en el Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Material y métodos.** Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, abierto, que evaluó el efecto de dos dosis de 300 ml de PC administradas con 48 horas de intervalo durante los primeros 14 días tras el inicio de los síntomas, en pacientes graves y en estado crítico con covid-19 en comparación con el tratamiento estándar. El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes con mejoría clínica a los 28 días de haber sido inscritos en el estudio. Se midieron los anticuerpos neutralizantes (AN) en todas las unidades de plasma del donante y del suero del paciente, recogidos los días 0 y 3 (después de la segunda infusión de plasma). Además, se evaluaron los parámetros de laboratorio en los días 0 (preinfusión), 3 (post-segunda infusión), 7 y 14 después de la inscripción en el estudio de los pacientes hospitalizados.

**Resultados.** Se evaluaron 443 pacientes para determinar si eran elegibles para el estudio, de los cuales 160 fueron incluidos, 80 en el grupo de plasma de convaleciente y tratamiento estándar y 80 en el grupo de tratamiento estándar. Los resultados que figuran a continuación corresponden a la mediana (rango intercuartílico [RIQ]).

La edad era de 60,5 (48,0-68,0) años, 93 (58,1%) eran varones y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización fue de 10 (8-12) días. Un total de 133 (83,1%) pacientes tenían títulos de AN superiores a 1:80 en el momento de la aleatorización (mediana 1:1.280, IQR 1:320-1:2.560). Cabe destacar que todos los pacientes, salvo dos, estaban recibiendo glucocorticoides al inscribirse en el estudio. La mediana de los títulos de AN del plasma de donante que fue administrado a los

pacientes en el grupo que recibió la intervención fue de 1:320 (1:160-1:960), que fue significativamente inferior a los títulos basales de AN que tenían los pacientes antes de la infusión ( $p < 0,001$ ).

El día 3, en comparación con los títulos en el momento de la aleatorización (día 0), el grupo que recibió la intervención experimentó un aumento significativo de los títulos de AN en relación al grupo control ( $p = 0,001$ ).

Asimismo, la proporción de pacientes que el día 28 presentaban una mejoría clínica fue del 61,3% en el grupo que recibió el plasma de convaleciente y el tratamiento estándar, y del 65,0% en el grupo que solo recibió el tratamiento estándar. Los resultados fueron similares en los subgrupos de enfermos graves y críticos. Además, no hubo diferencias significativas entre los grupos intervención y control en los resultados secundarios preestablecidos, incluyendo la mortalidad a los 28 días.

**Discusión.** Los hallazgos clínicos y de laboratorio concuerdan con los de los ensayos clínicos previos que no encontraron ningún beneficio significativo de añadir el tratamiento con plasma de convaleciente a los pacientes hospitalizados con covid-19. Entre los grupos de intervención y control no hubo diferencias estadísticamente significativas en los resultados, incluyendo la mortalidad a los 14 y 28 días. Cabe destacar que un punto fuerte del presente estudio es que prácticamente todos los pacientes fueron tratados con corticosteroides, principalmente dexametasona, ya que no se utilizaron otros tratamientos estándar ni otros fármacos.

**Conclusión.** En este ensayo clínico, a los 28 días, las dos infusiones de terapia con plasma convaleciente más tratamiento estándar en comparación con el tratamiento estándar no provocaron una mejoría clínica en los pacientes afectados por covid-19 grave.

## Bebtelovimab: la evolución de SARS-CoV-2 acaba con otro tratamiento a base de anticuerpos

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** anticuerpo monoclonal, rescindir autorización, covid, pandemia

El 30 de noviembre de 2022, la FDA rescindió la autorización para uso en emergencia de la única terapia de anticuerpos monoclonales contra el covid-19 que seguía estando autorizada, alegando que en EE UU predominan las variantes que la hacen ineficaz.

Según informó Statnews [1], la noticia sobre el bebtelovimab oficializa lo que se preveía desde hace varias semanas, ya que la prevalencia de las variantes Omicron BQ.1 y BQ.1.1 ha ido en

aumento, y ahora causan alrededor del 57% de las infecciones en EE UU. Estos cambios también han erosionado la eficacia de Evusheld, una terapia previa a la exposición que protege a las personas que no pueden recibir las vacunas.

Sin bebtelovimab y Evusheld, unos 7 millones de estadounidenses inmunodeprimidos perderán poderosas defensas. Hay otros tratamientos disponibles, incluido el antivírico oral Paxlovid, pero muchas personas -incluyendo los receptores de trasplantes- toman medicamentos que interactúan con Paxlovid.

Hay otros tratamientos, pero todos tienen sus limitaciones.

### Fuente Original

I. Andrew Joseph. Covid evolution wipes out another antibody treatment, threatening the country's medicine cabinet. Statnews, 30 de

noviembre de 2022. <https://www.statnews.com/2022/11/30/covid-evolution-wipes-out-another-antibody-treatment-threatening-the-countrys-medicine-cabinet/>

Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) y bebtelovimab: **Los anticuerpos monoclonales y las nuevas cepas de covid**  
Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)

**Tags: Evusheld, anticuerpos monoclonales, inmunodeprimidos, covid, Ómicron**

Medpage Today ha publicado una nota diciendo que “Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) y bebtelovimab son probablemente ineficaces contra aproximadamente el 60% de las variantes de Omicron que circulan en la actualidad, lo que genera una gran brecha en la protección, sobre todo para las personas inmunodeprimidas, según se afirmaron los investigadores de un consorcio dirigido por la Facultad de Medicina de Harvard en una reunión informativa” [1]. A continuación, resumimos los puntos más importantes.

El tixagevimab-cilgavimab se había convertido en una herramienta extremadamente importante para evitar la covid grave y la muerte en pacientes inmunodeprimidos, por lo que se considera una gran pérdida, dice la nota. “El tixagevimab-cilgavimab -al que se concedió una autorización para uso en emergencia en diciembre de 2021 para la profilaxis previa a la exposición (PPRE) al covid-19 en personas inmunodeprimidas y en aquellas con antecedentes de reacción grave a la vacuna- ha

perdido potencia frente a BQ.1 y BQ.1.1, así como frente a BA.4.6, BF.7, BA.5.2.6 y BA.2.75.2”. El 12 de noviembre, estas variantes representaban el 60% de las cepas covid en circulación.

El bebtelovimab (Ei Lilly and Co) -cuyo uso en emergencia fue autorizado por la FDA en febrero, para los pacientes no hospitalizados con covid-19 leve a moderada que corren el riesgo de desarrollar una enfermedad grave- ha perdido su potencia contra las subvariantes BQ.1 y BQ.1.1, y el 1 de diciembre, Reuters informó que la FDA le había retirado la autorización para uso en emergencia [2].

La decisión sobre si se debe o no seguir usando estos productos depende de las cepas covid que haya en circulación.

### Fuentes Originales

1. Hein, Ingrid. Monoclonal antibodies may no longer be a match for emerging COVID Strains. MedPage Today, 18 de noviembre 2022. <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/101833>
2. Reuters. Bebtelovimab. FDA Pulls US Authorization for Eli Lilly's COVID Drug Bebtelovimab. Reuters, 1 de diciembre de 2022. <https://www.medscape.com/viewarticle/984823>

**La ETF advierte que los anticuerpos monoclonales podrían no ser eficaces contra las cepas emergentes de SARS-CoV-2**  
(*ETF warns that monoclonal antibodies may not be effective against emerging strains of SARS-CoV-2*)

EMA News, 9 de diciembre de 2022

<https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-warns-monoclonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-sars-cov-2>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags: EMA, covid, ómicron, pandemia, Evusheld, tixagevimab, cilgavimab, Regkirona, regdanvimab, Ronapreve, Casirivimab, imdevimab, Xevudy, sotrovimab**

La Emergency Task Force (ETF) de la EMA ha advertido que es improbable que los anticuerpos monoclonales que están autorizados para tratar el covid-19 sean eficaces contra las cepas emergentes del SARS-CoV-2.

Estos anticuerpos monoclonales están diseñados para neutralizar el virus uniéndose a la superficie de la proteína de pico. Sin embargo, las cepas emergentes presentan mutaciones en esta proteína que pueden reducir la capacidad de los anticuerpos para unirse a ellas.

Estudios de laboratorio recientes demuestran que los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína de pico son poco eficaces para neutralizar las cepas BA.4.6, BA.2.75.2 y XBB de Omicron. Los datos también muestran que estos anticuerpos monoclonales no neutralizan de forma significativa las cepas BQ.1 y BQ.1.1, que se espera que se conviertan en las cepas dominantes en la UE en las próximas semanas.

Aunque todavía no se sabe hasta qué punto el descenso de la actividad neutralizante se traduce en menores beneficios para los pacientes, los profesionales de la salud tendrán que considerar tratamientos alternativos, especialmente si subvariantes como BQ.1 y BQ.1.1 se vuelven prevalentes.

Se espera que los tratamientos antivirales como Paxlovid (nirmatrelvir / ritonavir) y Veklury (remdesivir), que tienen mecanismos de acción diferentes, mantengan su actividad contra las cepas emergentes. Estos tratamientos están aprobados en la UE para pacientes con covid-19 que no requieren oxígeno suplementario con mayor riesgo de que su enfermedad evolucione a covid-19 grave.

Por lo tanto, la ETF anima a los Estados miembros de la UE a garantizar que los profesionales de la salud tengan acceso a estos tratamientos antivirales para los pacientes con mayor riesgo de padecer covid-19 grave.

La ETF, junto con el Centro Europeo para el Control y la Prevención de Enfermedades (ECDC), seguirá vigilando la situación epidemiológica en la UE. La ETF también estudiará la posibilidad de recomendar que se actualice la información sobre el producto para cada anticuerpo monoclonal.



**Más información sobre los medicamentos**

Un anticuerpo monoclonal es un anticuerpo (un tipo de proteína) diseñado para reconocer y unirse a una estructura específica (denominada antígeno).

Hay cuatro anticuerpos monoclonales autorizados que se unen a la proteína pico del VHC-2 del SRAS e impiden así que el virus penetre en las células del organismo. Se trata de Evusheld (tixagevimab / cilgavimab), Regkirona (regdanvimab), Ronapreve (casirivimab / imdevimab) y Xevudy (sotrovimab). La EMA ha emitido un dictamen sobre el uso de un quinto producto (bamlanivimab / etesevimab) en virtud del artículo 5, apartado 3, del Reglamento 726/2004.

Estos anticuerpos monoclonales se utilizan para el tratamiento de la covid-19 en pacientes con mayor riesgo de que su enfermedad se agrave y que no requieren oxígeno suplementario. Algunos

anticuerpos monoclonales también están aprobados para prevenir la covid-19.

La declaración de la ETF no hace referencia a RoActemra, otro anticuerpo monoclonal, que no se dirige contra el virus sino que actúa como modulador de la respuesta inmunitaria y se utiliza con un corticosteroide en pacientes que requieren oxígeno suplementario o ventilación mecánica (respiración asistida por una máquina).

Hay más información sobre otros medicamentos autorizados para el tratamiento de la covid-19, incluyendo Paxlovid y Veklury, en la página de tratamientos de la covid-19 de la EMA.

Puede leer el informe completo en inglés en este enlace

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/etf-statement-loss-activity-anti-spike-protein-monoclonal-antibodies-due-emerging-sars-cov-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/etf-statement-loss-activity-anti-spike-protein-monoclonal-antibodies-due-emerging-sars-cov-2_en.pdf)

**Tixagevimab + cilgavimab (EVUSHELD) para prevenir la covid-19**

*Rev Prescrire* 2022; 31 (241): 235

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** anticuerpos monoclonales, pandemia, tixagevimab, cilgavimab

Un ensayo clínico de doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo evaluó la combinación de *tixagevimab* + *cilgavimab* para prevenir la covid-19 en pacientes con al menos un factor de riesgo para padecer la enfermedad grave. Solo el 4% de los pacientes estaba inmunocomprometido. Esta combinación redujo el riesgo de padecer covid-19 sintomática durante los seis meses posteriores a la inyección. No se demostró que redujera el riesgo de padecer la enfermedad grave. Este ensayo clínico se ejecutó antes de que la variante ómicron se convirtiera en predominante. El perfil de efectos adversos de esta combinación consiste principalmente en cefaleas, fatiga, tos, reacciones en el lugar de la inyección y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas. También se observó una señal de seguridad cardiovascular. La variante ómicron del SARS-CoV-2 (que fue prácticamente la única que se detectó en Europa durante el verano de 2022) conlleva un riesgo menor de padecer la

enfermedad grave. Además, según los datos *in vitro*, la actividad antiviral de la combinación de *tixagevimab* + *cilgavimab* parece ser menor frente a esta variante. En esta etapa de la pandemia, debido a la falta de evidencia clínica, los pacientes que tienen un riesgo alto de padecer la enfermedad grave no deberían confiar demasiado en la protección que esta combinación puede ofrecer.

**AstraZeneca**

**EVUSHELD** - *tixagevimab* + *cilgavimab* soluciones para inyección intramuscular

• **150 mg** de *tixagevimab* en un vial y **150 mg** de *cilgavimab* en otro vial

■ **Antiviral; anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína de punta del SARS-CoV-2**

■ **Indicación:** “profilaxis previa a la exposición al COVID-19 en adultos y adolescentes mayores de 12 años y que pesen al menos 40 kg”. [procedimiento centralizado UE]

**Análisis crítico del uso del cóctel de anticuerpos monoclonales cilgavimab más tixagevimab (Evusheld™) para la profilaxis y el tratamiento de la COVID-19** (*A critical analysis of the use of cilgavimab plus tixagevimab monoclonal antibody cocktail (Evusheld™) for COVID-19 prophylaxis and treatment*)

D. Focosi, A. Casadevall

*Viruses*. 2022 Sep 9;14(9):1999. doi: 10.3390/v14091999.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36146805/> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** pandemia, covid, tixagevimab, cilgavimab, AZD7442, omicron

Evusheld® (tixagevimab + cilgavimab; AZD7442) fue el primer cóctel de anticuerpos monoclonales (mAb) que se une a la proteína de pico que ha sido diseñado no sólo para el tratamiento, sino también para la profilaxis previa a la exposición. Las inmunoglobulinas se diseñaron para prolongar la vida media modificando el fragmento Fc, creando así un anticuerpo de acción prolongada (LAAB).

En este artículo se analiza el desarrollo preclínico, la resistencia inicial y emergente al tratamiento, su eficacia clínica en los ensayos que se utilizaron para su registro y la evidencia que se ha generado en la práctica clínica después de su comercialización. La combinación se aprobó inicialmente para la profilaxis previa a la exposición en el momento de la oleada de VOC Delta del SARS-CoV-2, basándose en un ensayo realizado en sujetos no vacunados cuando la VOC Alfa era dominante. Otro ensayo

realizado también en el momento de la onda VOC Alfa demostró su eficacia como tratamiento precoz en pacientes no vacunados y contribuyó a su autorización en el momento de la onda VOC BA.4/5.

El tixagevimab fue ineficaz contra cualquier variante Omicron, por lo que cilgavimab ha sido hasta ahora el ingrediente que ha marcado la diferencia. La monoterapia con anticuerpos tiene un alto riesgo de seleccionar variantes que eluden la respuesta inmune de los pacientes inmunodeprimidos con cargas virales elevadas, que hoy en día representan la principal indicación terapéutica de las terapias con anticuerpos.

Entre las variantes Omicron, el cilgavimab fue ineficaz frente a BA.1, recuperó eficacia frente a BA.2 y BA.2.12.1, pero volvió a perder eficacia frente a BA.4/BA.5 y BA.2.75. Nuestro análisis indicó que Evusheld® se ha utilizado durante la fase VOC de Omicron sin datos clínicos sólidos de eficacia contra esta variante y sugirió que varias decisiones reguladoras relativas a su uso carecían de coherencia. Hay que hacer nuevos ensayos controlados y aleatorizados en sujetos vacunados e inmunocomprometidos, utilizando el plasma de pacientes convalecientes con covid-19 como brazo de control.

## Una empresa privada nueva aborda el enigma del covid persistente

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (1)

**Tags: Long Covid Research Initiative, LCRI, RECOVER, pandemia por covid**

Según ScienceInsider [1], una nueva empresa privada dice que ha contratado a más de 20 científicos prominentes y está invirtiendo US\$15 millones para investigar la covid persistente, con planes para poner en marcha ensayos clínicos con tratamientos lo antes posible. La microbióloga Amy Proal, de la Fundación de Investigación PolyBio, organización sin ánimo de lucro con sede en el estado de Washington, ha encabezado la iniciativa para investigar el covid persistente (*Long Covid Research Initiative* o LCRI) y dijo que el objetivo es recaudar US\$100 millones, la mitad para realizar ensayos clínicos.

A modo de contraste, la iniciativa RECOVER de los NIH cuenta con más de US\$1.000 millones para financiar proyectos relacionados con la covid persistente. Sin embargo, esta agencia es muy lenta y toma pocos riesgos, y Proal y otros científicos consideran que se necesitan iniciativas filantrópicas, con capacidad para movilizar recursos y distribuirlos más rápidamente, y que financien proyectos de investigación de mayor riesgo y rentabilidad que las que financia el NIH.

LCRI nació cuando varios defensores de los pacientes con covid persistente y experiencia profesional en startups tecnológicas se pusieron en contacto con Proal a principios de este año. "Decían: 'Queremos mejorar, queremos mejorar pronto'", cuenta Proal. Los promotores se plantearon cómo aplicar su mentalidad de *startup* al abrumador reto del covid persistente.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estiman que más del 40% de los adultos estadounidenses han declarado haber contraído covid-19; de ellos, casi uno de cada cinco puede tener síntomas persistentes: fatiga aplastante, dificultad para pensar, falta de aliento, especialmente al hacer

esfuerzos, y otros síntomas variados. Las empresas farmacéuticas se han mostrado reacias a invertir en la investigación del síndrome, en parte porque no existen métodos objetivos sencillos, como análisis de sangre, para medir los resultados de un tratamiento, afirma Proal.

La empresa ha recibido US\$15 millones de un fondo de inversión dirigido por Vitalik Buterin y de la Chan Soon-Shiong Family Foundation, dirigida por Patrick Soon-Shiong, científico y empresario multimillonario. Estos primeros recursos se destinarán a investigación básica y se repartirán entre los científicos participantes. El primer objetivo es probar la existencia del SARS-CoV-2 persistente, por lo que los estudios buscarán el virus en tejidos intestinales, nerviosos, vasculares y de otro tipo, incluyendo en tejidos procedentes de autopsias. En los estudios de imagen, los investigadores inyectarán anticuerpos unidos a radiotrazadores que, a su vez, pueden unirse a la proteína pico del SARS-CoV-2 e iluminarse si el virus está presente en el cuerpo. También profundizarán en el comportamiento de las células inmunitarias, que pueden reflejar la persistencia del virus.

Si el virus persiste en el organismo, las terapias antivirales podrían reducir los síntomas. Los implicados en el LCRI -y a menudo también en RECOVER- insisten en que quieren complementarse mutuamente, no trabajar con objetivos contrapuestos.

### Fuente Original

1. Jennifer Couzin-Franke. (*New private venture tackles the riddle of Long Covid—and aims to test treatments quickly*) ScienceInsider, 8 de septiembre de 2022 <https://www.science.org/content/article/new-private-venture-tackles-riddle-long-covid-and-aims-test-treatments-quickly>



## Los refuerzos covid actualizados podrían haber sido mejores - Desde su diseño hasta la implementación, nuestras dosis de refuerzo bivalentes no dieron en el blanco

*(The updated COVID boosters could have been better — From design to implementation, our bivalent shots missed the mark)*

John P. Moore, Céline Gounder

Medpage Today, 26 de octubre de 2022

<https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/101432>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags: refuerzos vacuna covid, SAGE, ómicron, protección de la vacuna covid**

En agosto, la FDA autorizó refuerzos actualizados de la vacuna covid-19 que contenían una mezcla a partes iguales de la vacuna ancestral y un componente adaptado contra las subvariantes Omicron BA.4/5 [1]. La FDA rechazó la idea de administrar otro refuerzo de la vacuna original -de la que EE UU tiene abundantes existencias [2]- o de autorizar un refuerzo monovalente de Omicron únicamente. En nuestra opinión, esta decisión no era clara y podría haber estado equivocada.

Los países europeos tomaron decisiones diferentes con información similar, y optaron por una vacuna bivalente que contiene una mezcla a partes iguales de la vacuna ancestral y una diseñada contra la subvariante Omicron BA.1. Mientras tanto, el comité del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (*Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* -SAGE) de la Organización Mundial de la Salud [3] señaló recientemente que "...los datos actualmente disponibles no son suficientes para respaldar la emisión de una recomendación que priorice los refuerzos de vacunas que contienen variantes bivalentes frente a los refuerzos que sólo contienen el virus ancestral... La mayor parte del beneficio procede de la administración de una dosis de refuerzo, independientemente de si se trata de una vacuna monovalente o bivalente".

¿Por qué hay perspectivas tan diferentes? Veamos lo que nos dice la inmunología.

Cuando se administra una dosis de refuerzo de una vacuna específica BA.4/5, la mayor parte del aumento en la producción de anticuerpos [4] procede de los linfocitos B de memoria preparados por la vacuna ancestral. Sólo una pequeña fracción de los anticuerpos reconoce nuevos sitios de unión exclusivos de BA.4/5. Además, como los refuerzos bivalentes son una mezcla 50-50 de las vacunas ancestral y BA.4/5, sólo se administra media dosis de vacuna específica para Ómicron. Esta es la razón por la que nosotros y nuestros colegas [5] hemos argumentado que los refuerzos actualizados pueden ser, en el mejor de los casos, mínimamente mejores para provocar anticuerpos neutralizantes contra BA.4/5 en comparación con las vacunas originales. Dos preimpresión [6, 7] publicados esta semana muestran que esto es así. Y al menos un estudio [5] proporciona datos clínicos que muestran que el refuerzo actualizado de covid-19 probablemente no protege mejor contra las infecciones por Ómicron que la vacuna original. Es importante que las personas reconozcan estas limitaciones y no aumenten su exposición al virus después de recibir el refuerzo.

Un contraargumento razonable era que necesitamos estar actualizados y desarrollar vacunas que protejan mejor contra las subvariantes de Ómicron [1]. La administración de una dosis

monovalente, y por tanto completa, de una vacuna BA.4/5 podría haber alcanzado mejor este objetivo. Los datos disponibles [9] sugieren que las vacunas monovalentes de Ómicron provocan una respuesta de anticuerpos más fuerte frente a las subvariantes de Ómicron que las formulaciones bivalentes.

Al optar por la fórmula bivalente, la FDA podría haber querido abordar la posible reaparición de una variante pre-Ómicron o Delta-este invierno, un escenario que, aunque poco probable, no es imposible. Al mismo tiempo, EE UU estaba bien preparado para ese resultado, porque tenemos enormes reservas de las vacunas covid-19 ancestrales, hasta que caduquen. Estas vacunas ahora sólo se pueden utilizar para la vacunación inicial [1], no como refuerzos, en un momento en que muy pocos estadounidenses están haciendo cola para obtener su serie inicial de vacunas covid-19.

La FDA y los CDC no evaluaron una estrategia que podría haber considerado la vacunación contra las variantes Ómicron como si fueran virus completamente nuevos [10]. Sabemos que se necesitaron dos dosis completas de las vacunas ancestrales para inducir respuestas fuertes de anticuerpos. Las mismas consideraciones inmunológicas podrían haberse aplicado para generar anticuerpos contra los sitios que son exclusivos de las variantes Omicron - aquí, la ciencia sugiere que dos dosis completas de una vacuna monovalente específica para Omicron sería mucho más eficaz que la media dosis única que está en el refuerzo bivalente. Esta podría haber sido una buena opción para las poblaciones vulnerables que, en la práctica, necesitan la mayor protección posible.

Al implantar las dosis de refuerzo, la FDA y los CDC también deberían aplicar las lecciones aprendidas sobre el espaciamiento adecuado de las dosis de vacunas, ya que es importante para obtener un beneficio óptimo. Los CDC recomiendan que la dosis de refuerzo se administre "en un plazo de dos meses" [1] a partir de la infección o la vacunación. Sin embargo, un intervalo de 4 a 6 meses [11] sería bastante mejor [12] si el objetivo es maximizar la producción de anticuerpos [13]. Administrar un refuerzo demasiado pronto después de la primera dosis (o infección) probablemente no funcionará tan bien como esperar unos meses más. Uno de los motivos es la presencia de anticuerpos preexistentes en la sangre, que pueden formar complejos con las proteínas de pico producidas por la vacuna y, por tanto, perjudicar la respuesta del sistema inmunitario a la vacuna. Los niveles de esos anticuerpos contra las proteínas de pico son elevados durante uno o dos meses después de la vacunación o la infección, pero disminuyen de forma constante durante los meses siguientes. Además, un refuerzo demasiado precoz anula la respuesta de los linfocitos B a la vacunación [14].

Como hemos oído una y otra vez, las vacunas en los estantes no previenen la covid-19, hay que ponerlas en los brazos de la gente. Un factor obvio que explica la escasa aceptación de las

vacunas de refuerzo es que muchos ni siquiera saben que existen vacunas de refuerzo bivalentes actualizadas. Una encuesta reciente de la Kaiser Family Foundation (KFF) [15] muestra que más de la mitad de los adultos estadounidenses sólo han oído hablar de ellos "un poco" (31%) o "nada en absoluto" (20%). Otro posible contribuyente a la escasa aceptación de las vacunas de refuerzo bivalentes podría ser la decisión de la FDA de autorizarlas sin disponer de datos de seguridad en humanos, sólo en base a los resultados de los estudios en ratones [16].

Como científicos y profesionales de la salud con experiencia en vacunas, no nos preocupa la seguridad de la vacuna bivalente. Sigue siendo la misma vacuna, sólo que modificada. Para nosotros, es como pintar un coche de otro color. No exigiríamos una evaluación completa de la seguridad antes de conducirlo. Sin embargo, el público es muy voluble acerca de la seguridad de las vacunas de ARNm. Autorizar una nueva vacuna basándose únicamente en los datos en ratones era buscarse problemas. Una fracción significativa del público (18%) está ahora en "modo esperar y ver" [15], quizás un reflejo de la falta de confianza en la seguridad de los refuerzos bivalentes. Este resultado era demasiado previsible. La FDA y los CDC deberían haberlo visto venir. Como mínimo, el mensaje podría haberse mejorado. Además, la desautorización de la FDA para el refuerzo estándar [1] eliminó una opción para las personas que confiaban en él, pero que podrían estar ansiosas por la seguridad de las nuevas versiones bivalentes.

Las personas con mayor riesgo de sufrir consecuencias graves y mortales son las que aún no se han vacunado contra la covid-19. Según los sondeos de KFF, este grupo se ha mostrado muy reactivo al cambio [15], aunque algunos se están animando poco a poco. Lamentablemente, la FDA no autorizó las vacunas bivalentes para su uso como serie primaria o para reforzar a una persona previamente infectada que nunca se ha vacunado. Una serie primaria actualizada basada en la vacuna bivalente también podría proporcionar mejor protección. La vacuna bivalente iniciaría esencialmente dos respuestas de serie primaria diferentes: una contra los virus ancestrales y otra contra las subvariantes de Ómicron.

Ante lo que parece ser un virus en constante evolución, sigue habiendo mucha incertidumbre sobre la mejor manera de diseñar y aplicar las vacunas contra el covid-19. La pandemia, de una forma u otra, estará con nosotros durante muchos años. Para responder con la mayor eficacia posible, debemos seguir estudiando diferentes diseños de vacunas en ensayos clínicos cuidadosamente diseñados. Debemos tener plenamente en cuenta las extraordinarias mejoras en el conocimiento de la inmunología vírica que han surgido en los últimos 2 años. Hombre prevenido vale por dos.

## Referencias

1. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna, Pfizer-BioNTech Bivalent COVID-19 Vaccines for Use as a Booster Dose. FDA, 31 de Agosto de 2022 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines-use>
2. Owerhohle, Sarah. New Covid vaccines are hitting pharmacy shelves. What happens to the original shots? Statnews, 3 de septiembre de 2022 <https://www.statnews.com/2022/09/03/what-happens-to-extra-covid-vaccines/>

3. SAGE. Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization – 3-6 October 2022. WHO [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2022/october/highlights\\_sage\\_oct\\_2022.pdf?sfvrsn=69f947c4\\_5](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2022/october/highlights_sage_oct_2022.pdf?sfvrsn=69f947c4_5)
4. Alsoussi WB, Malladi SK, Zhou JQ, Liu Z, Ying B, Kim W, Schmitz AJ, Lei T, Horvath SC, Sturtz AJ, McIntire KM, Evavold B, Han F, Scheaffer SM, Fox IF, Parra-Rodriguez L, Nachbagauer R, Nestorova B, Chalkias S, Farnsworth CW, Klebert MK, Pusic I, Strnad BS, Middleton WD, Teefey SA, Whelan SPJ, Diamond MS, Paris R, O'Halloran JA, Presti RM, Turner JS, Ellebedy AH. SARS-CoV-2 Omicron boosting induces de novo B cell response in humans. bioRxiv [Preprint]. 2022 Sep 22:2022.09.22.509040. doi: 10.1101/2022.09.22.509040. PMID: 36172127; PMCID: PMC9516848.
5. Gounder Céline, Rosenthal Elisabeth. Did the US Jump the Gun With the New Omicron-Targeted Vaccines? KHN, 12 de septiembre de 2022 <https://khn.org/news/article/new-omicron-targeted-vaccines-authorization/>
6. Qian Wang, Anthony Bowen, Riccardo Valdez, Carmen Gherasim, Abree Gordon, Lihong Liu, David D. Ho. Antibody responses to Omicron BA.4/BA.5 bivalent mRNA vaccine booster shot. bioRxiv 2022.10.22.513349; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.10.22.513349>
7. Ai-ris Y. Collier, Jessica Miller, Nicole P. Hachmann, Katherine McMahan, Jinyan Liu, Esther Apraku Bondzie, Lydia Gallup, Marjorie Rowe, Eleanor Schonberg, Siline Thai, Julia Barrett, Erica N. Borducchi, Emily Bouffard, Catherine Jacob-Dolan, Camille R. Mazurek, Audrey Mutoni, Olivia Powers, Michaela Sciacca, Nehalee Surve, Haley VanWyk, Cindy Wu, Dan H. Barouch. Immunogenicity of the BA.5 Bivalent mRNA Vaccine Boosters. bioRxiv 2022.10.24.513619; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.10.24.513619>
8. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, McGhee N, Tomassini JE, Chen X, Chang Y, Sutherland A, Montefiori DC, Girard B, Edwards DK, Feng J, Zhou H, Baden LR, Miller JM, Das R. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2022 Oct 6;387(14):1279-1291. doi: 10.1056/NEJMoa2208343. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36112399; PMCID: PMC9511634.
9. Pfizer/BioNTech. COVID-19 Omicron-Modified Vaccine Options. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, 28 de junio de 2022 <https://www.fda.gov/media/159496/download>
10. <https://twitter.com/celinegounder/status/1549773871808761858?s=20>
11. Buckner CM, Kardava L, Merhebi OE, Narpala SR, Serebryanny L, Lin BC, Wang W, Zhang X, de Assis FL, Kelly SEM, Teng IT, McCormack GE, Praiss LH, Seamon CA, Rai MA, Kalish H, Kwong PD, Proschan MA, McDermott AB, Fauci AS, Chun TW, Moir S. Recent SARS-CoV-2 infection abrogates antibody and B-cell responses to booster vaccination. medRxiv [Preprint]. 2022 Aug 31:2022.08.30.22279344. doi: 10.1101/2022.08.30.22279344. Update in: Cell. 2022 Sep 27;: PMID: 36093348; PMCID: PMC9460969.
12. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, Lundgreen KA, Reynaldi A, Khoury DS, Patekar A, Gouma S, Kuri-Cervantes L, Hicks P, Dysinger S, Hicks A, Sharma H, Herring S, Korte S, Baxter AE, Oldridge DA, Giles JR, Weirick ME, McAllister CM, Awofolaju M, Tanenbaum N, Drapeau EM, Dougherty J, Long S, D'Andrea K, Hamilton JT, McLaughlin M, Williams JC, Adamski S, Kuthuru O; UPenn COVID Processing Unit†; Frank I, Betts MR, Vella LA, Grifoni A, Weiskopf D, Sette A, Hensley SE, Davenport MP, Bates P, Luning Prak ET, Greenplate AR, Wherry EJ. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. Science. 2021 Dec 3;374(6572):abm0829. doi: 10.1126/science.abm0829. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34648302; PMCID: PMC9284784.
13. Dangi T, Sanchez S, Lew MH, Visvabharathy L, Richner J, Koralnik IJ, Penaloza-MacMaster P. Pre-existing immunity modulates responses to mRNA boosters. bioRxiv [Preprint]. 2022 Jun

- 28:2022.06.27.497248. doi: 10.1101/2022.06.27.497248. PMID: 35794898; PMCID: PMC9258286.
14. <https://twitter.com/celinegounder/status/1571152974524878852?s=20>
15. Grace Sparks et al. KFF COVID-19 Vaccine Monitor: September 2022, KFF, 30 de septiembre de 2022 <https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/poll-finding/kff-covid-19-vaccine-monitor-september-2022/>

16. Rodriguez, Adrianna. Pfizer-BioNTech submits new COVID vaccine booster targeting BA.5 to the FDA for authorization. USA TODAY, 22 de agosto de 2022 <https://www.usatoday.com/story/news/health/2022/08/22/pfizer-covid-booster-omicron-submitted-fda-emergency-authorization/7844312001/>

### La inmunidad natural e híbrida ¿Evita la necesidad de refuerzos vacunales frecuentes contra el SRAS-CoV-2 en la fase endémica?

(Does natural and hybrid immunity obviate the need for frequent vaccine boosters against SARS-CoV-2 in the endemic phase?)

S. Pilz, y J.P.A. Ioannidis,

*Eur J Clin Invest* 2022:e13906. <https://doi.org/10.1111/eci.13906> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** pandemia, política de vacunación, endemia, covid, Ioannidis

#### Resumen

La pandemia por coronavirus 2019 (covid-19) ha entrado en su fase endémica y se observa un descenso significativo de las tasas de letalidad por infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2). En este contexto, es crucial pero difícil definir cuál debería ser la política de vacunación actual y futura en una población con niveles altos de inmunidad frente al SARS-CoV-2, conferida por infecciones y/o vacunaciones previas.

La política de vacunación debe tener en cuenta la magnitud de los riesgos que confieren las nuevas infecciones con las variantes actuales y en evolución del SRAS-CoV-2, cómo varían estos

riesgos en los distintos grupos de individuos, cómo equilibrar estos riesgos frente a los riesgos aparentemente pequeños, pero existentes, de la vacunación, y la relación coste-beneficio de las distintas opciones. Se requiere más evidencia procedente de los ensayos controlados aleatorizados y de los datos nacionales que se van acumulando para fundamentar la toma de decisiones y tomarlas de forma compartida con las personas que consideran las opciones de vacunación.

Los responsables de las políticas de vacunación deberían sopesar con cautela los calendarios de vacunación que son necesarios, y abstenerse de instar a que se administren refuerzos vacunales frecuentes a menos que estén respaldados por evidencia suficiente.

## Herramientas Útiles

### El ISMP publica 3 buenas prácticas para garantizar un uso seguro de los medicamentos

(ISMP releases 3 best practices for ensuring safe use of meds)

Karen Blum, David Bronstein

*Pharmacy Practice News*, 8 de septiembre de 2022

<https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/09-22/ISMP-Releases-3-Best-Practices-for-Ensuring-Safe-Use-of-Meds/67998>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** oxitocina, gestión de los medicamentos, código de barras de los medicamentos, medicamentos con alerta máxima, inducción al parto

Las tres mejores nuevas prácticas de seguridad de medicación que el Instituto de Prácticas Seguras de Medicación (*Institute for Safe Medication Practices* ISMP) ha recomendado a los hospitales son: el uso más seguro de la oxitocina, la verificación del código de barras fuera de las unidades de pacientes hospitalizados y las estrategias de prevención para reducir el daño de los medicamentos con las alertas más fuertes.

Estas actualizaciones para 2022-2023 se presentaron en las Reuniones y Exposición de Verano de la American Society of Health System Pharmacists (ASHP) de 2022. Las nuevas mejores prácticas son las siguientes:

#### 1. Protección contra los errores relacionados con la oxitocina

La oxitocina y sus análogos se suelen administrar para inducir y aumentar el trabajo de parto, así como para prevenir y tratar el sangrado posparto, dijo Christina Michalek, RPh, coordinadora administrativa de la Asociación de Promotores de Seguridad de la Medicamentos de ISMP (ISMP's Medication Safety Officers Society). Cuando se prescribe de forma incorrecta, puede hiperestimular el útero, lo que puede provocar sufrimiento fetal y la necesidad de practicar una cesárea de emergencia, dijo.

ISMP Canadá revisó 144 eventos relacionados con la oxitocina informados a su base de datos en 2019. La mayoría de los eventos ocurrieron durante la administración, pero también se encontraron problemas en torno a su preparación y almacenamiento, la administración intravenosa y la comunicación y documentación, dijo la Sra. Michalek. Siguiendo el ejemplo, ISMP realizó su propia revisión en

2020, analizando 54 eventos reportados. En total, el 44% de los errores se produjeron en la fase de dispensación, el 23% en la administración y el 13% en la prescripción. El 40% de los informantes señalaron cierta preocupación por los viales de aspecto similar, y el 25% de los sucesos provocaron daños maternos, fetales o neonatales, señaló.

Esta mejor práctica del ISMP consta de cinco partes, entre ellas el objetivo de estandarizar el enfoque de la inducción/intensificación del trabajo de parto y el control de la hemorragia posparto (Ver el Cuadro). Según Michalek, el uso de órdenes estandarizadas para ambos casos puede eliminar algunos problemas.

#### **Cuadro: Tres nuevas buenas prácticas del ISMP en materia de seguridad de los medicamentos**

##### Evitar errores con el uso de oxitocina

1. Estandarizar el abordaje de la inducción/intensificación del trabajo del parto y el control de la hemorragia posparto.
2. Estandarizar las infusiones de oxitocina preparto y postparto, usar una única concentración/tamaño de bolsa.
3. Estandarizar cómo se expresan las dosis, la concentración y las tasas de oxitocina; comunicar en tasa de dosis y cotejarlas con las bombas de infusión.
4. Suministrar la oxitocina en una forma que esté lista para usar; etiquetar ambos lados de la bolsa de infusión.
5. Evitar llevar las bolsas de infusión de oxitocina a la cabecera de la paciente hasta que sea necesario.

##### Ampliar el uso del código de barras fuera de las áreas de hospitalización

1. Centrarse en áreas clínicas con mayor probabilidad de que la estancia del paciente sea corta o limitada, como urgencias, el área perioperatoria, las clínicas de infusión, los centros de diálisis, el departamento de radiología, las áreas de trabajo de parto y parto y el laboratorio de cateterismo cardíaco.
2. Revisar periódicamente el cumplimiento y otras medidas para evaluar la utilización y la eficacia.

##### Mejorar la seguridad de los medicamentos con alerta máxima

1. Esbozar procesos sólidos para gestionar el riesgo, para el mayor número de etapas posible.
2. Abordar las vulnerabilidades del sistema en cada etapa del proceso de uso de la medicación y aplicarlas a todos los profesionales, incluyendo los prescriptores, farmacéuticos, enfermeros y otras personas implicadas en el uso de la medicación, como los terapeutas respiratorios.
3. Evitar depender de estrategias de reducción de riesgos de bajo impacto; combinarlas con estrategias de impacto medio y alto. Las estrategias de nivel medio incluyen advertencias, alertas, listas de comprobación, estandarización y protocolos. Las estrategias que consiguen más cambios incluyen funciones que obligan a hacer ciertas cosas, evitando que las personas cometan errores.

4. Limitar el uso de dobles controles independientes para seleccionar los medicamentos de alerta máxima. Esto evita que los profesionales sean inmunes al proceso.
5. Evaluar periódicamente el riesgo utilizando información procedente de fuentes internas y externas, incluyendo datos de notificación de errores o auditorías.
6. Establecer procesos y medidas de resultados para controlar la seguridad.

Fuente: ISMP

#### **2. Maximizar el uso de la verificación de códigos de barras antes de administrar medicamentos y vacunas ampliando su uso fuera de las áreas de atención hospitalaria.**

Según Rita K. Jew, PharmD, MBA, BCPPS, presidenta del ISMP, el que los envases y etiquetas sean similares con frecuencia interfiere en la seguridad de la medicación. Aunque la verificación de los códigos de barras de los pacientes y los medicamentos antes de su administración se ha utilizado a menudo en el entorno de la hospitalización y se ha demostrado que evita errores, "no se está utilizando con plenitud en las áreas de corta estancia de los pacientes, como en el servicio de urgencias (SU), en las clínicas de atención ambulatoria y en los centros de diálisis", dijo.

Las dos recomendaciones principales de esta buena práctica involucran las áreas clínicas con mayor probabilidad de que la estancia del paciente sea corta o limitada, como urgencias, el área perioperatoria, las clínicas de infusión, los centros de diálisis, el departamento de radiología, las áreas de parto y el laboratorio de cateterismo cardíaco.

La mayoría de los hospitales controlan las tasas de escaneo de la medicación, señaló la Dra. Jew, pero aconsejó a los asistentes que dieran un paso más y visitaran las áreas de atención al paciente para observar lo que ocurre en la práctica. No es infrecuente que el personal de enfermería u otros profesionales adopten soluciones alternativas, como escanear la medicación después de su administración, lo que puede no evitar errores, aunque la tasa de escaneo sea muy alta. Ver lo que ocurre realmente puede ayudar a los responsables de seguridad de la medicación a prevenir errores graves.

La doctora Jew también sugirió destacar los errores graves que se han evitado mediante la verificación del código de barras para que el personal se adhiera al proceso.

#### **3. Superponer numerosas estrategias a lo largo del proceso de uso de la medicación para mejorar la seguridad de los medicamentos con alerta máxima.**

Según el Dr. Jew, los medicamentos con alerta máxima son aquellos que presentan un mayor riesgo de causar daños importantes al paciente en caso de error. A pesar de las recomendaciones del ISMP y de organismos como la Comisión Conjunta (Joint Commission), se siguen produciendo errores relacionados con la medicación con alertas máximas. Con frecuencia esto se debe a que se han empleado estrategias de reducción de riesgos con escaso efecto multiplicador, como el aumento de la concienciación, o de efecto multiplicador medio, como la exigencia de un doble control independiente. "Rara vez se aplican estrategias que



abarquen todo el proceso de utilización de la medicación", afirma.

Esta buena práctica incluye seis recomendaciones, y hace hincapié en incluir esfuerzos de más alto nivel, como impedir avanzar si no se realizan ciertas funciones para evitar que la gente cometa errores. Éstas son las más difíciles de aplicar, reconoció el Dr. Jew.

La educación del paciente es un aspecto importante, pero a menudo olvidado en relación con la seguridad de la medicación, añadió el Dr. Jew. Cada vez que administre un medicamento de alerta máxima, piense en cómo educar al paciente para que pueda ser su propio defensor si algo no le parece bien o si experimenta efectos secundarios preocupantes. Ellos también pueden ayudar a evitar errores de medicación.

## Innovación

### Buprenorfina en implantes subcutáneos (SIXMO) para la dependencia de los opioides

*Rev Prescrire* 2022; 31 (243): 291

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags: opioides, opiáceos, contrarrestar la sobredosis**

#### Nada nuevo

La *buprenorfina* en solución de liberación prolongada para inyección subcutánea (s. c.) a veces es útil para los pacientes con dependencia a los opioides. Está disponible en tres dosis diferentes para ser aplicada mensualmente como inyección. En la UE, se ha autorizado a la *buprenorfina* en forma de implante s. c. para algunos pacientes. Dado que no existe un ensayo clínico que la compare con la solución para inyección s. c., los implantes de *buprenorfina* no han demostrado constituir un avance clínico. Algunos pacientes tal vez opinen que las administraciones menos frecuentes pueden ser un beneficio, pero el tratamiento con los implantes se limita a un año y solo está autorizado para los pacientes que no requieren más de 8 mg de *buprenorfina* sublingual por día. El procedimiento para insertar y retirar los implantes implica una cirugía menor con anestesia local en un entorno hospitalario. Se debe entregar a los pacientes una tarjeta especial —que deben llevar con ellos en todo momento— que informe que tienen implantes de *buprenorfina*. Además de los efectos adversos conocidos de la *buprenorfina* (principalmente

trastornos gastrointestinales, neuropsiquiátricos, depresión respiratoria por sobredosis y síntomas de abstinencia), los implantes conllevan un riesgo de efectos adversos locales frecuentes.

#### SIXMO - *buprenorfina* implantes subcutáneos

• 74,2 mg de *buprenorfina* por implante  
Accord Healthcare

##### ■ Agonista/antagonista de receptores opioides

■ **Indicación:** tratamiento de sustitución para la dependencia a opioides en adultos clínicamente estables que no requieren más de 8 mg por día de *buprenorfina* sublingual durante al menos 30 días. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** “cuatro implantes para inserción subcutánea en la cara interna del brazo. [Los] implantes están diseñados para que permanezcan durante seis meses” y después se los debe retirar. “La *buprenorfina* sublingual se debería suspender en algún momento entre las 12 y las 24 horas previas a la inserción subcutánea de [los] implantes”. La inserción y extracción “debe ser realizada por un médico que esté capacitado para realizar cirugías menores y que haya sido entrenado para hacer el procedimiento de inserción y extracción”.

### Estetrol + drospirenona (Drovelis) como anticonceptivo oral

*Rev Prescrire* 2022; 31 (241): 229-230

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags: contraceptivo, arritmias cardíacas, progestágeno, estrógeno, tromboembolismo venoso, trastornos gastrointestinales, trastornos cutáneos, acné; retención de líquidos, cefalea, metrorragia, dismenorrea, mastalgia, depresión**

Un estrógeno insuficientemente evaluado combinado con un progestágeno innecesariamente peligroso

#### No es aceptable

Las combinaciones de estrógeno y progestágeno que contienen *drospirenona* como componente progestagénico pueden aumentar el riesgo de tromboembolismos venosos en comparación con otros progestágenos. La *drospirenona* también puede provocar arritmias cardíacas y no se ha probado que aporte alguna ventaja que compense estos riesgos. Se han hecho pocas evaluaciones del estrógeno *estetrol*. Se autorizó por primera vez en la UE, a pesar de que no se han realizado ensayos clínicos a

gran escala que lo comparen con el *etinilestradiol*, cuyos riesgos y beneficios se conocen mucho mejor. Por lo tanto, la combinación de *estetrol + drospirenona* es un anticonceptivo que se debería evitar.

#### DROVELIS - *estetrol + drospirenona* en comprimidos

• 14,2 mg de *estetrol* + 3 mg de *drospirenona* por comprimido (24 comprimidos rosa con la combinación a dosis fija de estrógeno y progestágeno + 4 comprimidos blancos de placebo por blíster)

Gedeon Richter

##### ■ Anticonceptivo oral; estrógeno + progestágeno

■ **Indicación:** “anticonceptivo oral”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** se empieza generalmente el primer día del ciclo menstrual con un comprimido rosa por día (“aproximadamente a la misma hora” todos los días) durante 24 días, seguido de un comprimido blanco por día durante 4 días.

### Comparar antes de decidir

El anticonceptivo oral combinado de primera línea es el *etinilestradiol*, una combinación de eficacia probada que contiene de 20 a 40 microgramos de estrógeno sintético y un progestágeno con un riesgo menor de tromboembolismo que otras, como el *levonorgestrel* [1].

La *drosipirenona* es un análogo estructural de la *espironolactona*, un diurético ahorrador de potasio que tiene efectos progestagénicos y antiandrógenos [2,3]. No tiene ventajas probadas sobre el *levonorgestrel* cuando se usa en combinación con *etinilestradiol*, pero aumenta la incidencia de los trastornos tromboembólicos y tiene otros efectos adversos graves, incluyendo hiperpotasemia, prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas [1].

### ¿Qué hay de nuevo?

El *estetrol* es un estrógeno producido por el hígado fetal que pasa a la circulación de la madre a través de la placenta [2,4]. Se desconoce su función fisiológica [2].

En la UE, se ha autorizado un contraceptivo que combina *estetrol* + *drosipirenona* [4]. Esta es la primera vez que el *estetrol* recibe una autorización [2,3]. La propaganda de este fármaco enfatiza el hecho de que se trata de un estrógeno “natural”.

¿Es esta combinación más eficaz que las combinaciones de estrógeno y progestágeno de referencia? ¿Tiene menos efectos adversos o son menos graves que los de otras combinaciones con *drosipirenona*?

### No hay ensayos clínicos comparativos que evalúen su eficacia.

La eficacia anticonceptiva del *estetrol* + *drosipirenona* no se ha comparado con la de otras combinaciones de estrógeno y progestágeno [2,3].

Los datos de las evaluaciones clínicas del *estetrol* + *drosipirenona* se obtuvieron de dos ensayos clínicos no comparativos, uno ejecutado en Europa y Rusia, y el otro en América del Norte [2,3]. Incluyeron a 1.553 y 1.864 mujeres, respectivamente, con un promedio de edad de 27 años. Aproximadamente el 12% de las participantes eran mayores de 35 años, y alrededor del 13% eran fumadoras. El 6% de las mujeres en el ensayo de Europa y el 23% en el ensayo de América del Norte tenían un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>, pero menor de 35 kg/m<sup>2</sup>. Las mujeres con hiperpotasemia o con un factor de riesgo para la hiperpotasemia no eran aptas para participar. Los protocolos indicaban que las participantes recibirían *estetrol* + *drosipirenona* durante 13 ciclos consecutivos (es decir, 1 año). Sin embargo, el 22% de las participantes en un ensayo y el 45% en el otro abandonaron el estudio antes de completar los 13 ciclos, lo que reduce la calidad de la evidencia. Los motivos para abandonar el estudio fueron los eventos adversos, la pérdida durante el seguimiento o la revocación del consentimiento [2,3].

La falta de un comparador y la corta duración de estos ensayos clínicos demuestran que no fueron diseñados para probar si estos anticonceptivos representan un avance para las mujeres, ya sea en términos de eficacia, satisfacción de la usuaria o efectos adversos.

El índice de Pearl (el número de embarazos por cada 100 usuarias durante 1 año) fue de aproximadamente 0,4 en el ensayo clínico ejecutado en Europa y Rusia, y de aproximadamente 2,5 en el otro [2,3]. Esto sugiere que la eficacia anticonceptiva del *estetrol* + *drosipirenona* es similar a la informada en los ensayos clínicos con otros anticonceptivos hormonales, aunque este tipo de comparaciones indirectas siempre aportan evidencia de baja calidad. El índice de Pearl pareció aumentar con el IMC (2,94 en las participantes con un IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> en el ensayo clínico de América del Norte) [2,3].

### Como mínimo los mismos efectos adversos e interacciones que otras combinaciones de estrógeno + drosipirenona.

Además de los efectos adversos de la *drosipirenona*, se puede esperar que el *estetrol* + *drosipirenona* tenga los mismos efectos adversos que otras combinaciones de estrógeno y progestágeno, como: trastornos gastrointestinales; trastornos cutáneos, incluyendo acné; retención de líquidos; cefaleas; fluctuación del peso; trastornos ginecológicos como metrorragia, dismenorrea y mastalgia; depresión; episodios de trombosis venosa o arterial; hipertensión; hiperglucemia e hiperlipidemia [5].

En los dos ensayos clínicos mencionados arriba, el 28% de las mujeres padecieron un evento adverso atribuido al *estetrol* + *drosipirenona* [2]. El 8% de las participantes descontinuaron el tratamiento debido a un efecto adverso. Los efectos adversos que se informaron fueron los esperados [2].

Se ejecutó un ensayo clínico aleatorizado sin cegamiento en el que participaron 389 mujeres durante 6 ciclos. El objetivo principal fue comparar la incidencia de hemorragias ginecológicas con las diferentes combinaciones de estrógeno y progestágeno [2]. La diferencia principal entre los grupos de este estudio fue la proporción de mujeres que informaron hemorragias “irregulares”: 34% con *estetrol* + *drosipirenona* frente al 48% con *estetrol* + *levonorgestrel* (una combinación que no se ha autorizado en la UE) o *estradiol* + *dienogest* [2]. El hecho de que este estudio se haya hecho sin cegamiento reduce la calidad de esta evidencia.

Es posible que la combinación de *estetrol* + *drosipirenona* tenga las mismas interacciones que otras combinaciones de estrógeno y progestágeno, en particular: reducción de la eficacia anticonceptiva cuando se usa con inductores enzimáticos, como algunos antiepilépticos o *hierba de San Juan*; y la suma de efectos adversos, sobre todo de las arritmias cardíacas asociadas a la *drosipirenona* cuando se usa con otros medicamentos que tienen el mismo efecto [4,5].

**Tromboembolismo venoso.** Durante todo el programa de evaluación clínica ocurrieron dos casos de trombosis venosa, ambos atribuidos a la combinación de *estetrol* + *drosipirenona* [2]. Una de las dos mujeres tenía 54 años y recibía *estetrol* en una dosis mayor a la autorizada, como parte de un ensayo que evaluaba el efecto de esta combinación en los parámetros cardíacos [3]. Las agencias reguladoras de Europa (EMA) y EE UU (FDA) indicaron que no se podía hacer una evaluación confiable de la incidencia de trombosis con esta combinación porque los ensayos clínicos fueron demasiado cortos (1 año como máximo) y se expuso a muy pocas mujeres [2,3]. Debido a la presencia de la *drosipirenona*, sería prudente considerar que el riesgo de trombosis venosa es mayor con *estetrol* + *drosipirenona*

que con la combinación de eficacia probada de *etinilestradiol* + *levonorgestrel* [4].

### Otras evaluaciones

Los siguientes fragmentos fueron tomados de las conclusiones a las que llegaron otros equipos independientes de la industria farmacéutica tras analizar los datos de las evaluaciones clínicas del uso del *estetrol* + *drosipirenona* como anticonceptivo.

**The Medical Letter (EE UU):** “El anticonceptivo oral combinado *Nextstellis* [la marca comercial en EE UU], que contiene el nuevo estrógeno *estetrol* y la progestina *drosipirenona*, parece ser igual de eficaz para prevenir el embarazo que otros anticonceptivos orales aprobados recientemente, pero no hay ninguna evidencia aceptable que indique que es más seguro. Hasta que existan datos de ensayos clínicos comparativos más extensos, es preferible usar (...) anticonceptivos orales combinados genéricos” [6].

**Gebu (Países Bajos):** “Ningún ensayo clínico ha comparado la combinación de *estetrol* + *drosipirenona* con un anticonceptivo oral que contenga *etinilestradiol*. Con los ensayos clínicos existentes, no es posible concluir que ofrezca alguna ventaja en cuanto a las hemorragias ginecológicas. Aún no es posible estimar el riesgo de trombosis con *estetrol* + *drosipirenona* en comparación con otras combinaciones. No hay razones para dar preferencia al uso de esta nueva combinación por encima de otras combinaciones existentes con las que se tiene más experiencia” [7].

**Arznei-Telegramm (Alemania).** “Se desconoce el riesgo de tromboembolismo con la combinación de *estetrol* + *drosipirenona*, y los datos para evaluar este riesgo no estarán disponibles hasta dentro de por lo menos algunos años. Recomendamos no usar esta combinación debido a la falta de evidencia de que represente un avance terapéutico y por el riesgo desconocido de tromboembolismo” [8].

## Liraglutida (SAXENDA) para los adolescentes con obesidad

*Rev Prescrire* 2022; 31 (242): 260-261

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** exceso de peso, reducción de la masa corporal, análogo de GLP-1, tratamiento de la obesidad, hipoglucemia, pensamientos suicidas, pérdida de peso

### No es aceptable

Este permiso de comercialización se basó en un único ensayo clínico que comparó la *liraglutida* con un placebo y que no demostró reducir las complicaciones clínicas asociadas a la obesidad en adolescentes. Después de 56 semanas de tratamiento, el índice de masa corporal en el grupo tratado con *liraglutida* fue aproximadamente 1,6 kg/m<sup>2</sup> más bajo que en el grupo placebo, lo que corresponde a una diferencia de peso de 5 kg. Después de 26 semanas de haber concluido el tratamiento, hubo una regresión del efecto de la *liraglutida*. En los adolescentes, la *liraglutida* puede causar efectos adversos digestivos (en especial vómitos) e hipoglucemia, y los expone a algunos riesgos que aún no están bien definidos, como cáncer y, posiblemente, pensamientos

### En la práctica

La *drosipirenona* —como componente progestagénico de una combinación de estrógeno y progestágeno— tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable porque, en comparación con otros progestágenos, expone a las mujeres al riesgo de arritmias cardíacas y a una incidencia mayor de trombosis. En cuanto al *estetrol*, es un nuevo estrógeno cuyos riesgos no han sido esclarecidos satisfactoriamente, y los ensayos clínicos realizados para evaluar su uso como combinación de *estetrol* + *drosipirenona* no se diseñaron para demostrar si representa un avance para las mujeres.

En resumen, es mejor evitar la combinación anticonceptiva de *estetrol* + *drosipirenona*. Existen otros anticonceptivos que se pueden ofrecer a las mujeres, con beneficios y riesgos mejor establecidos.

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

### Revisión de la literatura hasta el 22 de abril de 2022

1. Prescrire Rédaction “Contraception” Premiers Choix Prescrire, updated August 2021: 8 pages.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Drovelis. EMEA/H/C/005336/0000” 25 March 2021: 175 pages.
3. US FDA - CDER “Application number: 214154Orig1s000. Multi-discipline review” 12 May 2021: 229 pages.
4. EMA “SPC-Drovelis” 22 April 2022.
5. Prescrire Rédaction “Estroprogestatifs à dose contraceptive” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
6. “Estetrol/drosipirenone (Nextstellis) - A new combination oral contraceptive” *Med Lett Drugs Ther* 2021; 63 (1627): 101-103.
7. “Nieuwe orale anticonceptiepill met estetrol” *Gebu* 2021; 55 (12): 129-133.
8. “Drovelis-eine Pille mit neuem Östrogen” *Arznei-Telegramm* 2021; 52 (7): 51-52.

suicidas y suicidio. Con base en estos efectos adversos desproporcionados, es mejor evitar la *liraglutida* en adolescentes.

### Novo Nordisk

**SAXENDA** - *liraglutida* solución para inyección subcutánea  
• **18 mg** de *liraglutida* por pluma precargada con 3 ml de solución

#### ■ medicamento para reducir la glucosa; análogo de GLP-1

■ **Nueva indicación:** adolescentes con obesidad a partir de los 12 años (se provee un cuadro con los valores de corte del índice de masa corporal para definir la obesidad según la edad y el sexo del paciente) y con un peso superior a los 60 kg. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** se comienza con una dosis de 0,6 mg una vez al día, que se aumenta de a 0,6 mg en intervalos de al menos una semana, hasta un máximo de 3 mg por día.

La obesidad afecta tanto a adultos como a niños. No existe consenso sobre la definición de la obesidad infantil. Las curvas

del índice de masa corporal (IMC) según la edad que suelen usar son referencias de crecimiento y no tanto estándares de crecimiento. Para que una persona obesa pierda peso, es importante adoptar un enfoque global que incluya medidas dietéticas apropiadas, ejercicio físico regular y atención personalizada. Ningún medicamento ha demostrado ser eficaz para reducir las complicaciones clínicas de la obesidad a corto plazo (diabetes, problemas en las articulaciones) o a largo plazo (en especial los episodios cardiovasculares y la artrosis) [1,2].

La *liraglutida* es un agonista de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), una hormona del grupo de las incretinas que se produce en el tubo digestivo después de ingerir alimentos. La *liraglutida* está autorizada para tratar a pacientes con diabetes tipo 2 a partir de los 10 años porque reduce la glucosa aumentando la secreción de insulina y reduciendo la secreción de glucagón [2,3]. Los análogos de GLP-1 también ralentizan el vaciamiento gástrico y reducen la ingesta de alimentos, provocando la pérdida de peso: por esa razón se otorgó el permiso de comercialización a la *liraglutida* para tratar la obesidad en adultos. Los datos de las evaluaciones de la *liraglutida* —en una dosis diaria de 3 mg para los adultos con un peso corporal promedio de alrededor de 110 kg al inicio— demostraron una pérdida de peso de aproximadamente un 5% después de un año de tratamiento, en comparación con un placebo. Los pacientes recuperaron parcialmente el peso perdido después de suspender el medicamento, y no se demostró su eficacia para prevenir las complicaciones clínicas de la obesidad [2].

Ahora se ha ampliado el permiso de comercialización de la *liraglutida* para incluir a los adolescentes obesos. La dosis recomendada para adolescentes es la misma que se usa en adultos, y la dosis diaria máxima (3 mg por día) es mayor que la recomendada para la diabetes (1,8 mg por día) [3,4].

### Se pierden algunos kilos, que se recuperan después de discontinuar el tratamiento

El uso de la *liraglutida* en adolescentes se autorizó basándose principalmente en un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego y controlado con placebo, como complemento a la adopción de un estilo de vida adecuado y medidas dietéticas. El ensayo clínico incluyó a 251 adolescentes con un promedio de edad de 14,5 años, un peso corporal promedio de 101 kg y un IMC promedio de 35,6 kg/m<sup>2</sup> [4,5]. Después de 56 semanas de tratamiento, el IMC promedio se había reducido en aproximadamente 1,4 kg/m<sup>2</sup> en el grupo de *liraglutida*, pero había aumentado en 0,2 kg/m<sup>2</sup> en el grupo placebo (p=0,0005). Los pacientes tratados con *liraglutida* habían perdido en promedio 2,3 kg, mientras que los del grupo placebo habían aumentado 2,3 kg, es decir, una diferencia estadísticamente significativa de aproximadamente 5 kg entre los grupos [4]. El efecto sobre el peso corporal pareció ser similar al observado en adultos.

Después de la etapa de 56 semanas de tratamiento, todos los pacientes dejaron de tomar sus tratamientos asignados y se los monitoreó durante 26 semanas más. Los pacientes en el grupo de *liraglutida* ganaron más peso que los del grupo placebo durante este período de seguimiento: 4,7 kg frente a 2,4 kg. Al final del seguimiento, el IMC promedio en ambos grupos fue de aproximadamente 35,6 kg/m<sup>2</sup> [4].

No se demostró que la *liraglutida* tuviera ningún efecto sobre las complicaciones clínicas asociadas a la obesidad [4,5].

**Vómitos, hipoglucemia, etc.** La *liraglutida* tiene los efectos adversos de los otros análogos de GLP-1, incluyendo los siguientes: efectos adversos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea y obstrucción intestinal; hipoglucemia; pancreatitis y colelitiasis; insuficiencia renal; taquicardia; y reacciones en el lugar de la inyección. Se ha informado cáncer pancreático y de tiroides en pacientes diabéticos tratados con *liraglutida* [6,7].

En el ensayo clínico descrito arriba, se informaron trastornos gastrointestinales (sobre todo náuseas, vómitos o diarrea) en el 65% de los pacientes en el grupo de *liraglutida*, frente al 37% en el grupo placebo (p<0,001), principalmente durante las primeras semanas del tratamiento. Se informaron episodios de hipoglucemia sintomática en aproximadamente un 15% de los pacientes tratados con *liraglutida*, frente al 4% con el placebo. Ninguno de los casos se consideró grave [4,5]. Un adolescente que recibía *liraglutida* padeció pancreatitis aguda, por lo que se suspendió el medicamento [8].

No se observó ninguna diferencia en el crecimiento entre los dos grupos de adolescentes durante el ensayo clínico, pero se los monitoreó durante 1,5 años como máximo [5]. Se sabe poco sobre el riesgo de cáncer en adolescentes.

### ¿Depresión y riesgo de suicidio?

En los ensayos clínicos en adultos con obesidad, se informaron pensamientos suicidas con más frecuencia en los grupos tratados con *liraglutida*: 0,3% de los pacientes frente a 0,1% entre los que recibieron placebo, incluyendo 1 intento de suicidio frente a 0 [8].

Los pacientes con riesgo de depresión o suicidio no eran aptos para participar en el ensayo clínico en adolescentes con obesidad. La depresión ocurrió en el 4,0% de los pacientes en el grupo de *liraglutida*, frente a 2,4% en el grupo placebo [5,8]. Un adolescente que recibía *liraglutida* se suicidó aproximadamente 48 semanas después de comenzar el tratamiento [4]. A mediados de 2022, en EE UU, la información para la prescripción recomienda monitorear la aparición o el empeoramiento de los pensamientos suicidas en los pacientes que reciben *liraglutida* [8]. A mediados de 2022, el resumen europeo de las características del producto no contiene una advertencia similar [6].

### Es teratogénico en animales

En estudios con animales, se ha demostrado que la *liraglutida* es teratogénica [2,6,8]. Se detectó un aumento del riesgo de abortos espontáneos en el ensayo clínico de la *liraglutida* en adultos con obesidad [2].

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

### Revisión de la literatura hasta el 6 de marzo de 2022

1. Prescrire Rédaction "Obésité" Premiers Choix Prescrire, updated July 2020: 5 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Liraglutide and obesity. Still no satisfactory weight loss drug" *Prescrire Int* 2016; 25 (167): 5-8.



3. Prescrire Editorial Staff “Liraglutide - Victoza<sup>o</sup> and type 2 diabetes in children aged 10 years and above” *Prescrire Int* 2021; 30 (223): 38.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Saxenda. EMEA/H/C/003780/ II/0026” 25 March 2021: 72 pages.
5. Kelly AS et al. “A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity” *N Engl J Med* 2020; 382 (22): 2117-2128 + appendix: 37 pages.
6. European Commission “SPC-Saxenda” 22 November 2021.
7. Prescrire Rédaction “Incrétinomimétiques agonistes GLP-1: liraglutide, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
8. US FDA “Full prescribing information-Saxenda” December 2020: 27 pages.

### Opinión de los editores de Prescrire sobre los medicamentos para bajar de peso

*Rev Prescrire* 2022; 31 (242): 261

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** agonistas de GLP-1, liraglutida, pérdida de peso, medicalización, cambios al estilo de vida

#### El sueño imposible

Los agonistas de GLP-1, como la *liraglutida*, son reductores de la glucosa que también pueden ocasionar la pérdida de peso. La *liraglutida* fue autorizada inicialmente bajo la marca comercial Victoza para tratar la diabetes tipo 2, y luego para tratar la obesidad en adultos bajo la marca comercial Saxenda. En los ensayos clínicos, los pacientes por lo general tuvieron una pérdida de peso modesta y luego recuperaron un poco después de discontinuar el medicamento. No se demostró que redujera las complicaciones clínicas de la obesidad. Después, se extendió la autorización para incluir a adolescentes con obesidad. La evaluación en estos pacientes demostró que provoca los mismos efectos sobre el peso que en los adultos. Y, además de los efectos adversos que ya se describieron en los adultos, algunos graves, se ha detectado una señal de seguridad para el suicidio.

La industria farmacéutica ha soñado durante años con un medicamento que resuelva mágicamente el problema de la

obesidad. La *liraglutida* es la última en una larga lista de medicamentos de este tipo (incluyendo diuréticos, hormonas tiroideas, anfetaminas, un derivado de un cannabinoide, un antiepiléptico, un inhibidor de las lipasas gastrointestinales, etc.), algunos que se usan sin indicación y otros que se autorizan temporalmente y después se retiran del mercado porque son más peligrosos que beneficiosos.

Los pacientes harían bien en confiar en otros métodos para lograr una pérdida de peso duradera y evitar los tratamientos químicos que tienen peligros desproporcionados, como una dieta balanceada junto con ejercicio físico regular, técnicas conductuales para mantener la motivación, educación para la salud, y la prevención y el tratamiento de las consecuencias de la obesidad (dolores articulares, diabetes, hipertensión, etc.). Los que afirman que la pérdida de peso se puede lograr fácilmente con un medicamento están vendiendo un sueño imposible. Promueven el uso de medicamentos en nuestra sociedad, pero no la calidad del cuidado de la salud.

### Ponesimod (PONVORY) para la esclerosis múltiple

*Rev Prescrire* 2022; 31 (240): 208-209

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** Inmunosupresor, modulador del receptor de esfingosina 1 fosfato, teriflunomida, esclerosis múltiple recurrente, interferón beta, fingolimod, trastorno cardíaco, trastorno neurológico, convulsiones, arritmias, bloqueo atrio-ventricular

#### No es aceptable

En un ensayo clínico con 1.133 pacientes, la mayoría de los cuales padecía esclerosis múltiple remitente-recurrente, el balance riesgo-beneficio del *ponesimod* no fue mejor que el de la *teriflunomida*, un medicamento que no se debe utilizar para este problema clínico. El perfil de efectos adversos del *ponesimod* parece ser tan molesto como el de otros moduladores del receptor de esfingosina 1 fosfato, como el *fingolimod*, e incluye daños cardíacos y hepáticos graves.

#### Janssen-Cilag

**PONVORY** – *ponesimod* comprimidos

- 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg o 10 mg de *ponesimod* por comprimido para iniciar el tratamiento
- 20 mg de *ponesimod* por comprimido

#### ■ Inmunosupresor; modulador del receptor de esfingosina 1 fosfato

■ **Indicación:** “*esclerosis múltiple recurrente*” en adultos. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 2 mg una vez al día en los días 1 y 2, con un aumento gradual durante 14 días hasta llegar a los 10 mg una vez al día (con aumentos todos los días o cada dos días). A partir del día 15, 20 mg una vez al día.

En los pacientes con una forma remitente-recurrente de la esclerosis múltiple —la forma más frecuente de esta enfermedad—, los trastornos neurológicos aparecen o empeoran durante las recaídas y remiten completa o parcialmente entre las recaídas. Suele evolucionar a una forma “secundaria progresiva”, que se caracteriza por el empeoramiento constante de los trastornos neurológicos y la discapacidad, con o sin recaídas. La esclerosis múltiple “recurrente” abarca la remitente-recurrente y la secundaria progresiva con recaídas [1,2].

A falta de una mejor alternativa, el tratamiento de primera línea para los pacientes que padecen esclerosis múltiple con recaídas es el *interferón beta*. En los ensayos clínicos previno una recaída

aproximadamente cada tres años, en promedio. Su efecto a largo plazo sobre el empeoramiento de la discapacidad no está claro, y este medicamento suele tolerarse mal. La *teriflunomida*, un inmunosupresor, tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable. No es más efectiva que el *interferón beta*, y tiene muchos efectos adversos que a veces pueden ser mortales, por ejemplo: lesión hepática, leucopenia, infecciones y neuropatía periférica. Los moduladores del receptor de esfingosina 1 fosfato, como el  *fingolimod*, son inmunosupresores que también tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable para este problema clínico. En los ensayos clínicos, redujeron el número de recaídas un poco más que el *interferón beta*, pero tuvieron muchos efectos adversos que, en algunos casos, fueron graves o incluso mortales [1,3,4].

El *ponesimod* es otro modulador del receptor de esfingosina 1 fosfato. Ha sido autorizado en la UE para tratar a pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente [5].

**Eficacia similar a la de la teriflunomida: una recaída cada cinco años, frente a una cada tres o cuatro años.** No se han hecho ensayos clínicos comparando al *ponesimod* con el *interferón beta* u otros moduladores del receptor de esfingosina 1 fosfato para este problema. La evaluación clínica se basó principalmente en un ensayo clínico aleatorizado y de doble ciego con 1.133 pacientes que lo comparó con la *teriflunomida*. Este estudio excluyó a los pacientes con trastornos cardiovasculares. Casi todos los que fueron incluidos tenían esclerosis múltiple remitente-recurrente y, en promedio, habían sufrido 1,3 recaídas (escala: 0 a 5) durante el año previo. El 43% de los pacientes ya había recibido un medicamento “modificador de la enfermedad” para tratar la esclerosis múltiple (no se proveyeron más detalles). Después de 108 semanas, el promedio de recaídas anuales por paciente (el criterio de valoración principal según el protocolo) fue de 0,20 en el grupo de *ponesimod*, frente a 0,29 en el grupo de *teriflunomida* ( $p=0,0003$ ). Si el número de recaídas permaneciera estable con el paso del tiempo, habría una recaída cada cinco años con el *ponesimod* y una cada tres o cuatro años con la *teriflunomida*. Ninguno de los documentos que consultamos informó la proporción de pacientes de cada grupo que no había tenido recaídas durante el ensayo clínico, a pesar de que es un criterio de valoración importante para los pacientes. No se observó ninguna diferencia entre los grupos en cuanto al empeoramiento de la discapacidad [2,6].

**Perfil de efectos adversos: similar al del fingolimod; no es menos molesto que la teriflunomida.** Es de esperar que el *ponesimod* tenga los mismos efectos adversos que cualquier otro modulador del receptor de esfingosina 1 fosfato, como: trastornos cardíacos que, en ocasiones, son graves o incluso mortales, incluyendo bloqueo auriculoventricular, prolongación del intervalo QT e infarto del miocardio; lesión hepática potencialmente grave; infecciones y cáncer, debido a sus efectos inmunosupresores; edema macular; recaídas atípicas de la esclerosis múltiple; convulsiones; hipertensión; trastornos pulmonares; y trastornos hematológicos [7].

Durante esta evaluación, se demostró que el perfil de efectos adversos del *ponesimod* es similar al de otros moduladores del receptor de esfingosina 1 fosfato. Alrededor del 88% de los pacientes que recibieron 20 mg de *ponesimod* y de los que recibieron *teriflunomida* padecieron al menos un evento adverso,

y el 8,5% padeció un evento adverso grave. Los eventos adversos que se informaron con más frecuencia en el grupo de *ponesimod* incluyeron: trastornos cardíacos (en el 6,4% de los pacientes en el grupo de *ponesimod* frente al 4,9% en el grupo de *teriflunomida*), incluyendo arritmias (bradicardia) y trastornos de la conducción (bloqueo auriculoventricular) que expuso a los pacientes al riesgo de mareos, caídas y fracturas; trastornos neurológicos (30,5% frente a 26,5%), incluyendo convulsiones; trastornos pulmonares (13,5% frente a 10,5%), incluyendo disnea (5,3% frente a 1,2%); y niveles elevados de enzimas hepáticas (19,5% frente a 9,4%), incluyendo la ALT. Se informaron casos de infecciones en aproximadamente la mitad de los pacientes en ambos grupos [6].

**Aumento gradual de la dosis al comienzo del tratamiento para limitar el daño cardíaco.** El tratamiento con *ponesimod* se inicia con una dosis baja que se incrementa gradualmente durante un período de 14 días, debido al riesgo de padecer trastornos de la conducción y de la frecuencia cardíaca. Con este fin, se provee un blíster que contiene 14 comprimidos de *ponesimod* en diferentes dosis, que van de los 2 mg a los 10 mg. Según las fotos del envase que se usa en EE UU, el blíster indica qué comprimido se debe tomar cada día, y los comprimidos tienen un tamaño y color diferente según la dosis, lo que reduce el riesgo de confusión [5,6]. Sin embargo, es prudente asegurarse de que los pacientes hayan entendido bien la pauta posológica.

**Evitar durante el embarazo: anticonceptivos eficaces para las mujeres que pudieran quedar embarazadas.** Los moduladores del receptor de esfingosina 1 fosfato son teratogénicos y fetotóxicos en varias especies de animales. En estudios con animales, se ha demostrado que el *ponesimod* es teratogénico [4-7]. Como precaución, no se debe usar *ponesimod* para tratar a mujeres embarazadas. El resumen de las características del producto (RCP) recomienda que las mujeres que pudieran quedar embarazadas se hagan una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con *ponesimod* y que usen anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y hasta una semana después de discontinuarlo [7].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Janssen-Cilag no nos proveyó ninguna documentación sobre su producto.

#### Revisión de la literatura hasta el 4 de marzo de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Ofatumumab (Kesimpta®) in multiple sclerosis” *Prescrire Int* 2022; **31** (236): 90-91.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Ponvory” 21 July 2021: 43 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2022: neurology” *Prescrire Int* 2022; **31** (234): 50.
4. Prescrire Editorial Staff “Ozanimod (Zeposia®) in multiple sclerosis. As ineffective and probably as toxic as fingolimod” *Prescrire Int* 2022; **31** (237): 117-119.
5. European Commission “SPC-Ponvory” 19 May 2021.
6. EMA - CHMP “Public assessment report for Ponvory. EMEA/H/C/005163/0000” 25 March 2021: 136 pages.
7. Prescrire Rédaction “Fingolimod et siponimod” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

**Vacuna meningocócica de los grupos A, C, W e Y (MENQUADFI) desde los 12 meses**

Rev Prescrire 2022; 31 (242): 268

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (1)***Tags: Meveo, Nimenrix, meningitis, vacuna tetravalente****Nada nuevo**

En la UE, las vacunas meningocócicas tetravalentes de los grupos A, C, W e Y autorizadas para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva incluyen a una vacuna en la que los antígenos se conjugan con la proteína CRM-197 (Menveo) (autorizada para el uso a partir de los dos años) y una vacuna en la que los antígenos están conjugados con un toxoide tetánico (Nimenrix) (autorizada para el uso a partir de las seis semanas). Ahora se ha autorizado otra vacuna (MenQuadfi) para usarla a partir de los 12 meses. En esta vacuna, los antígenos también se

conjugan con un toxoide tetánico, al igual que en Nimenrix. La principal diferencia entre MenQuadfi y Nimenrix es la potencia de la dosis: Medquadfi contiene 10 microgramos de cada antígeno por dosis en lugar de 5 microgramos. También difiere su presentación, que es una solución para inyectar. Esta vacuna parece inducir una respuesta inmune de magnitud similar a la que se observa con otras vacunas meningocócicas conjugadas de los grupos A, C, W e Y. No hay evaluaciones disponibles sobre la duración de la respuesta inmunitaria, ni una evaluación en niños menores de un año. Basándose en datos de sus evaluaciones, la vacuna MenQuadfi conlleva los riesgos comunes a las vacunas inyectadas.

**Vacuna contra el meningococo de grupo B con lipoproteínas fHbp de las subfamilias A y B (TRUMENBA)**

Rev Prescrire 2022; 31 (240): 206-207

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (1)***Tags: Trumenba, meningitis, Neisseria, enfermedad meningocócica, Bexsero****Nada nuevo**

No se hizo ninguna comparación con la vacuna contra el meningococo B Bexsero, que contiene antígenos diferentes. Esta nueva vacuna no está autorizada para el uso en niños menores de 10 años porque, en este grupo etario, los anticuerpos decaen rápidamente después de la vacunación.

**Pfizer**

**TRUMENBA** – lipoproteínas fHbp recombinantes de *Neisseria meningitidis* del serogrupo B suspensión para inyección intramuscular

• **60 microgramos** de lipoproteína fHbp recombinante (proteína de unión al factor H) de la subfamilia A de *Neisseria meningitidis* del serogrupo B + **60 microgramos** de lipoproteína fHbp recombinante de la subfamilia B de *N. meningitidis* del serogrupo B, adsorbida en fosfato de aluminio

**■ Vacuna contra el meningococo del grupo B**

■ **Indicación:** “*inmunización activa de personas mayores de 10 años para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por Neisseria meningitidis del serogrupo B*”.

[procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** se recomiendan dos esquemas de vacunación:  
– 2 dosis de 0,5 ml administradas con un intervalo de 6 meses;  
– 3 dosis de 0,5 ml, con un intervalo de al menos 1 mes entre la 1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup> dosis, y al menos 4 meses entre la 2.<sup>a</sup> y la 3.<sup>a</sup> dosis.

“*Se debería considerar la administración de una dosis de refuerzo (...) a las personas que están en riesgo continuo de contraer la enfermedad meningocócica invasiva*”. Cada dosis se debería inyectar en el músculo deltoides. “*Agitar bien antes de usar para obtener una suspensión homogénea de color blanco*”.

La meningitis y otras enfermedades meningocócicas invasivas son infecciones graves que pueden ser mortales o dejar secuelas

permanentes [1]. En Europa, a comienzos de 2022, alrededor del 65% de estas infecciones eran por meningococos del serogrupo B [2,3]. Suelen ocurrir en niños menores de cinco años, sobre todo antes del primer año, y también en adolescentes y adultos jóvenes [1,2].

Desde mediados de la década de 2010, en algunos de los estados miembro de la UE ha estado disponible una vacuna contra el meningococo del grupo B para administrar a niños a partir de los dos meses de edad, con la marca comercial Bexsero [1]. Contiene cuatro antígenos que suelen estar presentes en la superficie de la mayoría de los meningococos del serogrupo B que se aislaron en varios países europeos a finales de la década de 2000 [1,2]. El esquema de vacunación suele consistir en dos inyecciones, que se administran con un intervalo de al menos uno o dos meses, dependiendo de la edad. En los estudios de inmunogenecidad, en más del 90% de los participantes se informó una respuesta inmune contra los antígenos de la vacuna un mes después de la segunda dosis [1,4]. Está justificado el uso de esta vacuna durante las epidemias causadas por alguna cepa del meningococo del serogrupo B, cuyos antígenos se corresponden con los de la vacuna [1,2].

Trumenba es otra vacuna contra el meningococo del grupo B, que contiene dos antígenos. Esos antígenos son lipoproteínas fHbp recombinantes con una secuencia de aminoácidos diferente a la lipoproteína fHbp que contiene Bexsero (que también combina otros tres antígenos) [2,5].

Trumenba obtuvo el permiso de comercialización en la UE para su uso en niños a partir de los 10 años [6]. La EMA llegó a la conclusión de que su eficacia en niños de 1 a 9 años era insuficiente debido a que los niveles de anticuerpos decaen rápidamente después de la vacunación [6-8].

**Solo se hicieron estudios de inmunogenecidad, sin compararlo con Bexsero.** No se hizo un ensayo clínico ni un estudio de inmunogenecidad comparando las vacunas Trumenba y Bexsero. Tampoco se dispone de un ensayo clínico que evalúe

la eficacia de Trumenba con criterios de valoración clínicos, ni un ensayo clínico que haya incluido a pacientes inmunodeprimidos, a pesar de suelen tener una respuesta inmune inferior a las vacunas [6,9].

La evaluación de esta vacuna se hizo principalmente con cuatro estudios de inmunogenicidad, que incluyeron a un total de 9.600 participantes de entre 10 y 26 años, con esquemas de vacunación de dos o tres dosis [2,6,9].

En general, un mes después de la última dosis de una vacuna, se informó una respuesta inmune en cerca del 70% al 99% de los participantes: la tasa de respuesta varió según lo que se consideró como “respuesta” y según la cepa del grupo B de meningococo que se usó en las pruebas de inmunogenicidad [2,6]. En uno de estos estudios, que incluyó a 1.096 participantes, la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta inmune frente a algunas cepas un mes después de la última inyección pareció ser aproximadamente un 10% menor con un esquema de dos dosis administradas con un intervalo de seis meses que con un esquema de tres dosis administradas en un lapso de seis meses. En este estudio, la respuesta inmune después de la primera dosis se consideró “moderada”, lo que provoca algunos interrogantes sobre el beneficio del esquema de dos dosis con un intervalo de seis meses cuando se necesita obtener protección rápidamente [2].

En este estudio, se dio seguimiento a 333 participantes durante 48 meses [2]. En un porcentaje aproximado de entre el 20% y el 80% de los pacientes, se consideró que, 12 meses después de la última inyección, aún tenían niveles de anticuerpos contra el meningococo que podrían proveerles protección, dependiendo de la cepa del meningococo que se usó para las pruebas; no se observaron diferencias concluyentes entre los esquemas de dos o tres dosis. Administrar una dosis de refuerzo 48 meses después de la última inyección hizo que casi todos los participantes produjeran anticuerpos a niveles que se consideró que podrían ofrecer protección [2].

Según la EMA, la relevancia clínica de todos estos resultados es “difícil de determinar” [2].

**Efectos adversos frecuentes de las vacunas.** Como sucede con la mayoría de las vacunas, esta vacuna meningocócica conlleva un riesgo de sufrir diferentes trastornos durante los días

posteriores a la vacunación e incluyen: fatiga, cefaleas, escalofríos, diarrea, vómitos, dolores musculoesqueléticos y dolor, hinchazón y enrojecimiento en el lugar de la inyección [2].

Este tipo de reacciones fueron muy frecuentes. Por ejemplo, en los ensayos clínicos, se informó dolor en el lugar de la inyección en más del 90% de los participantes, y dolores fuertes en el 3% al 15%. Dos participantes tuvieron una reacción anafiláctica después de la vacunación, y tres padecieron una parálisis facial reversible que se atribuyó a la vacuna [2].

Los datos obtenidos con conejas no han demostrado ninguna toxicidad gestacional. No hay datos publicados sobre el uso de esta vacuna en mujeres embarazadas. Sin embargo, el resumen de las características del producto (RCP) indica —al igual que el de Bexsero— que la vacunación “no se debería restringir cuando existe un claro riesgo de exposición a la infección por meningococos” [4,6].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Pfizer nos proveyó información relacionada con el empaquetado y un enlace para acceder a documentos administrativos.

#### Revisión de la literatura hasta el 8 de abril de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Meningococcal B vaccine. An immunogenic vaccine possibly useful during outbreaks” *Prescrire Int* 2014; **23** (152): 204.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Trumenba. EMEA/H/C/004051/0000” 23 March 2017: 139 pages.
3. HAS “Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques: le sérogrupo B et la place de Trumenba” 3 June 3021: 77 pages.
4. EMA - CHMP “SPC-Bexsero” 22 February 2022.
5. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Trumenba” 7 July 2021: 15 pages.
6. EMA - CHMP “SPC-Trumenba” 24 September 2021 .
7. EMA - CHMP “Public assessment report for Trumenba. EMEA/H/C/004051/ II/0013” 2020: 59 pages.
8. EMA “Questions and answers on the use of Trumenba in children between 1 and 9 years of age. EMEA/H/C/004051/II/0013” 29 May 2020: 2 pages.
9. “A trial to describe the immunogenicity and safety of 2 doses of bivalent rLP2086 (Trumenba) and a pentavalent meningococcal vaccine in healthy subjects >=10 to <26 years of age. NCT03135834”. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) accessed 21 March 2022: 11 pages.

## Resistencia Antimicrobiana

### Un informe pone de relieve el aumento de la resistencia a los antibióticos en infecciones bacterianas que afectan al ser humano y la necesidad de mejorar los datos al respecto

OMS, 9 de diciembre de 2022

Un nuevo informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) pone de manifiesto elevados niveles de resistencia en bacterias causantes de septicemias potencialmente mortales, así como una creciente resistencia a los tratamientos en varias bacterias que provocan infecciones comunes entre la población, según se desprende de los datos comunicados por 87 países en 2020.

Por primera vez, en el informe del Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos y de su Uso (GLASS) se analizan las tasas de resistencia a los antimicrobianos (o antibiorresistencia) en relación con la cobertura de pruebas analíticas en cada país, así como las tendencias al respecto desde 2017 y datos sobre el consumo humano de antimicrobianos en 27 países. En seis años se ha logrado que participen en el GLASS 127 países, que representan a un 72% de la población mundial. El informe se presenta

también en un innovador formato digital interactivo que facilita la extracción de datos y la elaboración de gráficos.

El informe revela que se describieron y notificaron elevados niveles de resistencia (por encima del 50%) en bacterias que son causa frecuente de septicemia en hospitales, como *Klebsiella pneumoniae* o *Acinetobacter* spp. Para tratar estas infecciones potencialmente mortales se precisan antibióticos de último recurso, como los carbapenémicos. Según los datos comunicados, sin embargo, un 8% de las septicemias causadas por *Klebsiella pneumoniae* se mostraron resistentes a los carbapenémicos, lo que aumenta el riesgo de muerte por una infección no tratable.

Las infecciones bacterianas comunes presentan cada vez mayor resistencia a los tratamientos. Más del 60% de las cepas aisladas de *Neisseria gonorrhoea*, causante de una frecuente enfermedad de transmisión sexual, han mostrado resistencia a uno de los antibacterianos más utilizados por vía oral, la ciprofloxacina. Más del 20% de las cepas aisladas de *E. coli*, que es el patógeno más común en las infecciones de las vías urinarias, resultaron resistentes tanto a los fármacos de primera línea (ampicilina y cotrimoxazol) como a los tratamientos de segunda línea (fluoroquinolonas).

«La resistencia a los antimicrobianos erosiona la medicina moderna y pone millones de vidas en peligro,» afirmó el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la OMS. «Para aprehender realmente la magnitud de la amenaza mundial y organizar una respuesta de salud pública eficaz contra las antibiorresistencias debemos multiplicar los análisis microbiológicos y generar datos de calidad garantizada en todos los países, y no solo en los más ricos.»

Aunque en los últimos 4 años la mayoría de las tendencias al respecto se han mantenido estables, las septicemias causadas por cepas resistentes de *Escherichia coli* y *Salmonella* spp. y las gonorreas resistentes han aumentado en por lo menos un 15% en comparación con los niveles de 2017. Se requieren más investigaciones para descubrir las razones que subyacen a esta progresión de las antibiorresistencias y para saber en qué medida ello guarda relación con el mayor número de hospitalizaciones y de tratamientos antibióticos registrado durante la pandemia de COVID-19. La pandemia también impidió a varios países comunicar los datos correspondientes a 2020.

Los nuevos análisis muestran una mayor probabilidad de que los países con menor cobertura de pruebas analíticas, que suelen ser países de renta baja o renta media, comuniquen tasas de resistencia a los antibacterianos significativamente más altas para la mayoría de las combinaciones «germen-fármaco», lo que (en parte) puede atribuirse al hecho de que en muchos países de renta baja o renta media haya solo unos pocos hospitales de referencia

que transmiten datos al GLASS. Estos hospitales suelen atender a los pacientes más enfermos, que pueden haber recibido tratamiento antibiótico previo.

A modo de ejemplo, cabe señalar que el nivel medio mundial de antibiorresistencias en *E. coli* y en *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (los dos microorganismos utilizados como indicador al respecto en los Objetivos de Desarrollo Sostenible) fue, respectivamente, de un 42% y de un 35%. Pero al considerar solamente a los países con elevada cobertura de pruebas analíticas, los niveles obtenidos fueron bastante inferiores: un 11% y un 6,8% más bajos, respectivamente.

Por lo que respecta al consumo humano de antimicrobianos, el 65% de los 27 países comunicantes habían cumplido el objetivo de la OMS de lograr que al menos un 60% de los antimicrobianos consumidos fueran del grupo «Acceso» de antibióticos, es decir, aquellos que, según la clasificación AWaRE de la OMS, son eficaces contra un amplio espectro de infecciones comunes y entrañan un riesgo relativamente bajo de generar resistencia.

Debido a la insuficiente cobertura de las pruebas analíticas y a la escasa capacidad de laboratorio, especialmente en los países de renta baja y renta media, sigue resultando difícil interpretar las tasas de resistencia a los antimicrobianos. Para solventar esta carencia crítica, la OMS seguirá una doble línea de trabajo: a corto plazo, obtener datos probatorios por medio de encuestas; a largo plazo, generar capacidad de vigilancia sistemática. Ello se traducirá, por un lado, en la implantación de encuestas representativas a escala nacional sobre la prevalencia de antibiorresistencias, con el fin de generar un acervo de datos de referencia y datos de tendencia en la materia que sirvan para formular políticas y seguir de cerca las intervenciones y, por otro lado, en un aumento, en todos los niveles del sistema de salud, del número de laboratorios con garantía de calidad que comuniquen datos representativos sobre antibiorresistencias.

Para hacer frente al curso creciente de las antibiorresistencias es preciso que los países pongan el mayor empeño, a alto nivel, en potenciar su capacidad de vigilancia y aportar datos de calidad garantizada, sabiendo que también incumbe actuar a todas las personas y comunidades. La próxima fase del GLASS, al potenciar la recogida de datos normalizados y de calidad sobre la resistencia a los antimicrobianos y el consumo de estos fármacos, cimentará una actuación eficaz y científicamente sólida para atajar la aparición y propagación de antibiorresistencias y proteger el uso de medicamentos antimicrobianos para las futuras generaciones.

Puede acceder al informe (en inglés) y a otros documentos de interés en este enlace <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>

**Cinco retos que los gobiernos deben afrontar para resolver el estancamiento en el desarrollo de antibióticos***(5 challenges that governments need to address in resolving the stagnation in antibiotic development)*

REACT, 29 de septiembre de 2022

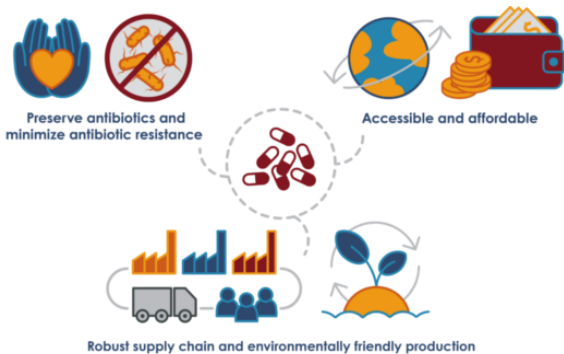
<https://www.reactgroup.org/news-and-views/news-and-opinions/year-2022/five-challenges-that-governments-need-to-address-in-resolving-the-stagnation-in-antibiotic-development/>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)**Tags: estrategia mundial, gestión de antibióticos, incentivar el desarrollo de antibióticos, desvincular la investigación del precio, nuevo modelo global de I+D**

Ya estamos bien adentrados en una tercera década de fracaso y estancamiento en el desarrollo de antibióticos nuevos. Mientras tanto, la resistencia a todos nuestros antibióticos sigue avanzando en todo el mundo y la resistencia a los antibióticos fue la causa de 1,2 millones de muertes en 2019, más que el VIH/sida y la malaria. El modelo tradicional de financiar la investigación y el desarrollo de los antibióticos nuevos, basado en el mercado sigue fracasando. La falta de innovación se presenta a menudo como resultado de que la rentabilidad para la industria farmacéutica es insuficiente. Sin embargo, hay importantes retos científicos que siguen sin resolverse, lo que contribuyó a que las grandes empresas farmacéuticas abandonaran este campo en las últimas décadas.

Para abordar el problema de la resistencia a los antibióticos, está claro que hay que desarrollar nuevos antibióticos. Se requiere una nueva estrategia global impulsada por las necesidades de salud pública en materia de investigación e innovación. Esto requerirá que los gobiernos empiecen a hacer las cosas de otra forma y adopten un "enfoque integral" que tenga en cuenta toda la cadena de actores, inversiones y medidas reguladoras implicadas en el desarrollo y la entrega de los nuevos antibióticos a los pacientes, desde su descubrimiento hasta el acceso. El problema de la resistencia a los antibióticos se debe considerar una cuestión de desarrollo mundial y, por tanto, hay que abordarla mediante colaboraciones sistemáticas a escala mundial.

**La nueva estrategia debería basarse en los siguientes objetivos finales**

- Que los antibióticos eficaces sean asequibles y accesibles para todos los que los necesiten.
- Que los antibióticos se gestionen de forma que se preserve su eficacia terapéutica y se frene el desarrollo de resistencias.
- Que la producción de antibióticos cuente con una cadena de suministro sólida, fiable y respetuosa con el medio ambiente que sea capaz de satisfacer la demanda mundial.



Infograph: Zellout

Para lograr el acceso sostenible a antibióticos eficaces necesitamos resguardar los antibióticos y minimizar la resistencia a los mismos.

En 2021, ReAct Europe presentó el informe "Garantizar el acceso sostenible a antibióticos eficaces para todos, en todas partes - Cómo abordar la crisis mundial de la investigación y el desarrollo de antibióticos [1], en el que se adopta un enfoque integral para el desarrollo de antibióticos y se identifican cinco retos clave que se deben resolver para lograr el acceso sostenible para todos, y se presentan opciones para que los gobiernos puedan dar respuesta a cada uno de ellos.

A continuación, presentamos un resumen de estos retos y las recomendaciones de alto nivel sobre cómo abordarlos.

**Reto número 1: Establecer prioridades de investigación que aborden las necesidades de salud insatisfechas y más importantes a nivel mundial.** El primer reto tiene que ver con establecer las prioridades y con la importancia de abordar las necesidades de salud más significativas e insatisfechas a nivel mundial. La investigación y el desarrollo de antibióticos, así como su financiación, son en gran medida una tarea nacional, lo que significa que la financiación de la investigación y el desarrollo está determinada principalmente por los intereses nacionales y las prioridades médicas de los países que la financian.

El resultado es un panorama fragmentado de Investigación y Desarrollo (I+D), en el que los patógenos que prevalecen en los países de ingresos bajos y medios no reciben la prioridad que merecen, mientras que los patógenos que más preocupan a nivel mundial reciben una atención insuficiente.

En la actualidad, según el análisis más reciente de la cartera de antibacterianos de la OMS, sólo alrededor de un tercio de los compuestos en desarrollo clínico se dirigen realmente a los patógenos que figuran en la Lista de Patógenos Prioritarios (PPL) de la OMS. Además, sólo una pequeña parte de los compuestos en desarrollo clínico se consideran innovadores. Los financiadores de la I+D aún no han adoptado una estrategia suficientemente bien coordinada para cubrir las prioridades mundiales.

**Reto número 2: Superar las barreras de las primeras fases de descubrimiento e investigación. El segundo reto está relacionado con el problema de la falta de innovación.** Un problema que a menudo se pasa por alto es que los grandes retos científicos no resueltos siguen obstaculizando la I+D en antibióticos nuevos. Tradicionalmente se ha calculado que en la fase de descubrimiento los fármacos antibacterianos tienen un rendimiento diez veces inferior que las otras clases de medicamentos. Muchos de los retos científicos que resultan en mayores índices de fracaso, como la penetración, el eflujo y la gestión de la toxicidad, siguen sin resolverse.



Además, en los últimos 20 años se ha producido una retirada de la mayoría de las multinacionales farmacéuticas del sector antibacteriano, lo que también ha provocado la desaparición de la financiación y la experiencia en este campo.

En la actualidad, las pequeñas empresas biotecnológicas y el mundo académico han colmado algunas de las lagunas en las primeras fases del desarrollo clínico. Pero a menudo carecen de experiencia para realizar las fases posteriores del desarrollo clínico. Estas empresas más pequeñas y los académicos que quieren participar en las etapas clínicas de I+D tendrían que cruzar el llamado "valle de la muerte", que significa pasar un compuesto de la investigación básica a la clínica. Esto está resultando muy difícil porque la financiación pública para este tipo de investigación traslacional es limitada, y conseguir capital de riesgo es casi imposible, a menos que haya indicios de que una empresa más grande acabará adquiriendo el compuesto.

En los últimos años, como alternativa para avanzar, algunas empresas biotecnológicas se han asociado con asociaciones sin ánimo de lucro para desarrollar productos, como la Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP).

**Reto número 3: Financiar la investigación y el desarrollo en las últimas fases clínicas sin depender del precio y el volumen de ventas del producto final.** El modelo tradicional de financiación de la investigación y el desarrollo en el sector farmacéutico está basado en el mercado, por lo que depende del cobro de precios elevados y la búsqueda de grandes volúmenes de ventas en mercados rentables hasta que expiren las patentes y los otros mecanismos que mantienen los monopolios. Este modelo no es apropiado ni desde la perspectiva de minimizar el uso, ni para garantizar el acceso asequible. También ha fracasado claramente a la hora de incentivar el desarrollo de nuevos antibióticos.

Si queremos lograr un acceso sostenible a antibióticos eficaces, es necesario eliminar los incentivos para sobrevender antibióticos. Por eso, la "desvinculación" ha surgido como un modelo prometedor, porque el coste de la I+D se separa de los precios altos y los volúmenes de venta. Un modelo de desvinculación puede pagar los costes de I+D y eliminar la necesidad de cobrar precios altos o de maximizar los volúmenes de ventas. Aplicar la desvinculación a los antibióticos supondría aumentar la financiación pública para pagar por adelantado el desarrollo preclínico y clínico.

**Reto número 4: Garantizar la calidad sostenible de la producción, la adquisición y el registro de nuevos antibióticos.** La escasez de antibióticos es un problema crónico en muchos países, que puede limitar las opciones de tratamiento para los pacientes y fomentar la resistencia. Una vez el nuevo antibiótico ha superado el proceso de desarrollo clínico, la estrategia vigente de producción, registro y suministro de antibióticos sigue planteando varios problemas. Todos estos problemas se deben abordar para evitar la escasez, mejorar las malas prácticas de producción, solucionar los problemas con los medicamentos de calidad inferior o baja y mejorar el registro de los antibióticos a nivel mundial.

Sin embargo, las herramientas y sistemas de que disponemos actualmente para controlar y gestionar los nuevos antibióticos no

son adecuados para abordarlos de forma integral. Las patentes sólo son una estrategia limitada de control. Las acciones a nivel nacional para controlar estos problemas sólo nos pueden ayudar parcialmente y son sólo piezas de un gran rompecabezas global. Necesitamos una forma diferente de abordar estos problemas que vaya más allá de las limitaciones de durabilidad y fragmentación.

**Reto número 5: Garantizar el acceso sostenible a los antibióticos nuevos en los países.** Los antibióticos nuevos se deben introducir en los países y en los sistemas de salud de forma que se eviten las prácticas actuales de uso excesivo, abuso y los graves problemas de falta de acceso a medicamentos esenciales, agua y saneamiento. Se trata de un reto importante al que no se ha prestado suficiente atención hasta ahora. Si introducimos nuevos antibióticos en sistemas que no son capaces de conservarlos, se desarrollará resistencia muy rápidamente.

Para garantizar que el tiempo y los recursos que hemos estado gastando en nuevos antibióticos no sean en vano, hay que abordar los vacíos.

Más que un debate limitado sobre los incentivos para promover el desarrollo de fármacos, las discusiones sobre la I+D de antibióticos se debe ampliar para tener en cuenta la mejor forma de gestionar mejor estos fármacos a largo plazo.

Los gobiernos son, en última instancia, los responsables de introducir y distribuir los antibióticos nuevos de forma que se garantice un uso responsable, el acceso equitativo y asequible y se minimice el desarrollo de resistencias.

#### Recomendaciones de alto nivel

La mayoría de los problemas relacionados con el desarrollo de los antibióticos son de carácter transnacional e incluso mundial. Abordarlos tendrá más éxito si los gobiernos pueden colaborar y trabajar juntos en un sistema de gobernanza mundial basado en normas, que introduzca normas y prioridades comunes, y se centre en lo que es necesario para la salud pública mundial. Esto no significa que no haya que actuar a nivel nacional.

Sin embargo, se necesita un manual de actuación definido en común para garantizar que la acción individual de los gobiernos se pueda coordinar mucho mejor y, en consecuencia, sea más eficaz.

#### Más concretamente, los gobiernos deberían unirse para

- Adoptar la ambición de garantizar el acceso sostenible a antibióticos eficaces para todos, y empezar a dirigir la acción pública con mucha más intención.
- Establecer una entidad mundial de coordinación de la Investigación y el Desarrollo con una financiación estable y suficiente, y un mandato y experiencia adecuados para coordinar eficazmente la I+D en antibióticos, en el marco, por ejemplo, de la OMS.
- Aumentar la financiación inicial para la I+D de antibióticos e incrementar la transparencia de los costes y acuerdos de I+D.
- Establecer un nuevo modelo global de financiación de la I+D que aporte antibióticos asequibles y elimine los incentivos a la sobreventa (desvinculación total).

- Reforzar las negociaciones sobre una gobernanza basada en normas para la I+D, el acceso y la gestión. Esto debería incluir un mecanismo para la adquisición centralizada y un mecanismo global para compartir la propiedad intelectual.
- Desarrollar un grupo de trabajo para la introducción de nuevos antibióticos con una amplia representación de los países, y garantizar que muchos sectores hagan aportaciones, incluyendo la sociedad civil.
- Reforzar los sistemas de salud y proporcionar opciones de financiación para que los países de renta baja y media puedan hacerlo.

#### Referencia

1. REACT. Ensuring sustainable access to effective antibiotics for everyone, everywhere – How to address the global crisis in antibiotic Research and Development. 2021 <https://www.reactgroup.org/wp-content/uploads/2021/09/ReAct-Report-Ensuring-sustainable-access-to-effective-antibiotics-for-everyone-everywhere-How-to-address-the-global-crisis-in-antibiotic-Research-and-Development-March-2021.pdf>

Puede leer el informe completo en inglés en este enlace <https://www.reactgroup.org/wp-content/uploads/2021/09/ReAct-Report-Ensuring-sustainable-access-to-effective-antibiotics-for-everyone-everywhere-How-to-address-the-global-crisis-in-antibiotic-Research-and-Development-March-2021.pdf>

### La falta de acceso a los medicamentos es una de las principales causas de la farmacorresistencia ¿Qué puede hacer el sector farmacéutico? (*Lack of access to medicine is a major driver of drug resistance. How can pharma take action?*)

Access to Medicine Foundation, junio 2022

<http://freepdfhosting.com/965c7cb4b7.pdf> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags: resistencia antimicrobiana, acceso a antibióticos, uso adecuado de antibióticos, AMR**

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) está aumentando más rápidamente de lo previsto. Cada año mueren en el mundo más de un millón de personas por esta causa, la mayoría en países de renta baja y media (PIBM). La falta de acceso adecuado a los antibióticos y antifúngicos esenciales contribuye a que las infecciones resistentes se propaguen rápidamente. Sin embargo, no se ha hecho mucho hincapié en la necesidad de facilitar el acceso responsable a las personas que viven en entornos con pocos recursos. Las empresas farmacéuticas sólo utilizan un número limitado de las oportunidades existentes para ampliar el acceso en las naciones más pobres, ocasionando grandes lagunas. Este estudio expone cómo las empresas y sus socios utilizan una combinación de estrategias para enfrentar la complejidad y abordar el acceso a nivel local.

Este documento forma parte del Programa de Investigación sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (Access to Medicine Foundation's Antimicrobial Resistance RAM) de la Fundación para el Acceso a los Medicamentos, que analiza en profundidad la respuesta de la industria farmacéutica al creciente desafío de las infecciones resistentes a los medicamentos. El Programa de

Investigación ha evaluado lo que han hecho las empresas a partir de los informes RAM (AMR Benchmark reports) publicados en 2018, 2020 y 2021. Estos informes analizan lo que han hecho las empresas que son más activas en el área de los antiinfecciosos, e incluye tanto la información de las empresas farmacéuticas que enfatizan la I+D y los fabricantes de medicamentos genéricos.

Este documento se basa en un hallazgo clave del análisis de la resistencia a los antibióticos de 2021 (2021 AMR Benchmark) a saber, que las empresas farmacéuticas están haciendo un uso limitado de las diversas formas de mejorar el acceso a los antibióticos y antifúngicos en los PIBM, y cuando tienen estrategias de acceso, estas siguen centrándose en un pequeño grupo de países, personas y enfermedades. Sin embargo, la evaluación también señaló que existen formas tangibles de mejorar el acceso, que si se generalizaran cambiarían las perspectivas de millones de personas. El objetivo de este documento es identificar los factores sistémicos que podrían estar impidiendo que las empresas den prioridad al acceso, así como identificar estudios de casos y recomendaciones para las empresas y otras partes interesadas, como gobiernos, agencias de compras y organismos reguladores. Este es el primero de tres estudios independientes que el Programa de Investigación sobre la RAM publicará en 2022 - 2024.

### Reducir el uso innecesario de antimicrobianos en la cría de animales (*Reducing the Unnecessary Use of Antimicrobials in Animal Farming*)

Viviana Muñoz Tellez

South Centre Policy Brief No. 114. 2022

[https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2022/10/PB114-Reducing-the-Unnecessary-Use-of-Antimicrobials-in-Animal-Farming\\_EN.pdf](https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2022/10/PB114-Reducing-the-Unnecessary-Use-of-Antimicrobials-in-Animal-Farming_EN.pdf) (libre acceso en inglés)

La resistencia a los antimicrobianos se agrava debido al uso excesivo e inadecuado de los mismos en la salud humana y animal y en la agricultura vegetal y animal. Mientras se elaboran normas internacionales, los gobiernos están poniendo en marcha normativas con el objetivo de frenar el uso excesivo y abusivo de los antimicrobianos, para preservar su eficacia durante el mayor tiempo posible. Este informe político analiza dos nuevos

reglamentos introducidos en la Unión Europea (UE) sobre los piensos medicados (Reglamento (UE) 2019/4) y los medicamentos veterinarios (Reglamento (UE) 2019/6) que entraron en vigor el 28 de enero de 2022. Como parte de la implementación de los reglamentos, la UE debe diseñar un plan integral para ayudar a la implementación por parte de los países y productores de productos alimenticios de origen animal del Sur



Global, vinculado al apoyo de la transición hacia sistemas agrícolas sostenibles y el desarrollo.

**Tratamiento antibiótico de corta duración frente al de larga duración en niños con neumonía no grave adquirida en la comunidad: una revisión sistemática y metaanálisis.** (*Short-Course vs Long-Course Antibiotic Therapy for Children With Nonsevere Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis*).

Li Q, Zhou Q, Florez ID, et al.

*JAMA Pediatr.* 2022;176(12):1199–1207. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.4123

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** duración de tratamiento con antibióticos, neumonía pediátrica, gestión de los antibióticos, resistencia antimicrobiana, GRADE

**Resumen**

**Importancia.** El tratamiento antibiótico de corta duración podría mejorar el cumplimiento terapéutico y reducir los efectos adversos de los fármacos y los costes. Sin embargo, en base a la escasa evidencia, la mayoría de las guías recomiendan un ciclo más prolongado de antibióticos para la neumonía infantil no grave adquirida en la comunidad (NAC).

**Objetivo.** Determinar si un ciclo más corto de antibióticos para tratar la NAC infantil no grave no es inferior al tratamiento con un ciclo más largo.

**Fuentes de datos.** MEDLINE, Embase, Web of Science, Cochrane Library y tres bases de datos chinas. Se incluyeron todos los documentos existentes desde el inicio de esas bases de datos hasta el 31 de marzo de 2022, así como los registros de ensayos clínicos y Google.com.

**Selección de estudios.** Se incluyeron los ensayos clínicos aleatorios que compararon un tratamiento de ciclo más corto versus otro más largo con el mismo antibiótico oral en niños con NAC no grave.

**Extracción y síntesis de datos.** Se utilizaron modelos de efectos aleatorios para agrupar los datos, que se analizaron entre el 15 de abril de 2022 y el 15 de mayo de 2022. Se utilizó el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para calificar la calidad de la evidencia.

**Medidas principales de resultados.** Fracaso del tratamiento, definido por la persistencia de la neumonía o la nueva aparición de cualquier signo general de peligro de NAC (p. ej., letargo,

inconsciencia, convulsiones o incapacidad para beber), fiebre elevada (>38 °C) después de finalizar el tratamiento, cambio de antibiótico, hospitalización, muerte, omisión de más de tres dosis del fármaco en estudio, pérdida de seguimiento o retirada del consentimiento informado.

**Resultados.** En este metaanálisis se incluyeron nueve ensayos clínicos aleatorizados con 11.143 participantes. El 98% de los participantes tenían entre 2 y 59 meses de edad, y el 58% eran varones. Ocho estudios con 10.662 pacientes informaron sobre el fracaso del tratamiento. El fracaso del tratamiento se produjo en el 12,8% de los participantes asignados al azar a un ciclo más corto de antibióticos frente al 12,6% de los asignados a recibir un ciclo más largo.

Evidencia de gran calidad mostró que un ciclo más corto de antibióticos orales no fue inferior a un ciclo más largo, en términos de fracaso del tratamiento de los niños con NAC no grave (cociente de riesgos, 1,01; IC del 95%: 0,92 a 1,11; diferencia de riesgos, 0,00; IC del 95%: -0,01 a 0,01; I2 = 0%). Un ciclo de 3 días de tratamiento antibiótico no fue inferior a un ciclo de 5 días en lo que respecta al fracaso del tratamiento (cociente de riesgos, 1,01; IC del 95%, 0,91-1,12; I2 = 0%), y un ciclo de 5 días no fue inferior a un ciclo de 10 días (cociente de riesgos, 0,87; IC del 95%, 0,50-1,53; I2 = 0%). Un ciclo más corto de antibióticos se asoció con menos informes de gastroenteritis (cociente de riesgos, 0,79; IC del 95%, 0,66-0,95) y menor absentismo de los cuidadores (cociente de tasas de incidentes, 0,74; IC del 95%, 0,65-0,84).

**Conclusiones y relevancia.** Los resultados de este metaanálisis sugieren que un ciclo más corto de antibióticos no fue inferior a un ciclo más largo en niños de 2 a 59 meses con NAC no grave. Los médicos deben considerar la prescripción de un ciclo más corto de antibióticos para el tratamiento de la NAC pediátrica no grave.

**Asociación entre la prescripción inadecuada de antibióticos a pacientes pediátricos ambulatorios, los acontecimientos adversos relacionados con los medicamentos y los gastos en salud**

(*Association of inappropriate outpatient pediatric antibiotic prescriptions with adverse drug events and health care expenditures*)

A.M. Butler, D.S. Brown, M.J. Durkin, et al.

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

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2792723> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** prescripción inapropiada de antibióticos, infecciones oportunistas, gestión apropiada de antibióticos, gasto en salud, otitis media supurativa, faringitis, infección viral, programas de gestión de antibióticos

**Puntos clave**

**Pregunta.** Los eventos adversos y los gastos en salud ¿Difieren entre los pacientes pediátricos ambulatorios a los que se prescriben antibióticos orales inapropiados para infecciones frecuentes y los que reciben antibióticos apropiados?

**Hallazgos.** En este estudio de cohorte con más de 2,8 millones de niños con seguro privado, los antibióticos inadecuados se asociaron a un mayor riesgo de varios acontecimientos adversos (p. ej., infección por *Clostridioides difficile*, reacción alérgica grave) y, en general, a los 30 días a mayores gastos atribuibles a todas las causas. Las estimaciones nacionales de gasto anual asociadas con un tratamiento antibiótico inadecuado en la población pediátrica con seguro privado fueron mayores para la otitis media supurativa, la faringitis y la infección viral de las vías respiratorias superiores.

**Significado.** Las prescripciones inadecuadas de antibióticos se asociaron con eventos adversos evitables producidos por los medicamentos, y con gastos sustanciales en la atención en salud a nivel individual y nacional.

### Resumen

**Importancia.** Es frecuente que la prescripción de antibióticos para tratar infecciones pediátricas no se haga de acuerdo con las guías, pero las consecuencias de usar antibióticos inadecuados no están bien descritas.

**Objetivo.** Comparar la seguridad y los gastos en salud asociados a las prescripciones inadecuadas de antibióticos orales para infecciones pediátricas frecuentes en pacientes ambulatorios con los gastos asociados a prescripciones adecuadas.

**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio de cohortes incluyó a niños de 6 meses a 17 años que se atendieron en clínicas ambulatorias y fueron diagnosticados con una infección bacteriana (otitis media supurativa [OM], faringitis, sinusitis) o infección viral (gripe, infección respiratoria viral de vías superiores, bronquiolitis, bronquitis, OM no supurativa) entre el 1 de abril de 2016 y el 30 de septiembre de 2018, utilizando la base de datos comercial IBM MarketScan. Los datos se analizaron entre agosto y noviembre de 2021.

**Exposiciones.** Antibióticos orales inapropiados (es decir, no recomendados por las guías) frente a apropiados (recomendados por las guías) y dispensados en una farmacia ambulatoria el día que se diagnosticó la infección.

**Medidas principales de resultados.** Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox ponderados por puntuación de propensión para estimar los cocientes de riesgos (CR) y los IC del 95% para la asociación entre las prescripciones inadecuadas de antibióticos y los acontecimientos adversos relacionados con los fármacos. Se utilizaron modelos de dos partes para calcular los gastos en salud atribuibles a todas las causas durante 30 días según el tipo de infección. Los gastos atribuibles anuales a nivel nacional se calcularon escalando los gastos atribuibles a la cohorte de estudio a la población nacional cubierta por seguros patrocinados por el empleador.

**Resultados.** La cohorte incluyó a 2.804.245 niños elegibles (52% varones; mediana [IQR] de edad, 8 [4-12] años). En general, entre el 31% y el 36% recibieron antibióticos inadecuados para infecciones bacterianas y entre el 4% y el 70% para las infecciones víricas. Los antibióticos inadecuados se asociaron con un mayor riesgo de varios acontecimientos adversos, como infección por *Clostridioides difficile* y reacción

alérgica grave entre los niños tratados con un antibiótico no recomendado para una infección bacteriana (entre los pacientes con OM supurativa, infección por *C. difficile*: HR, 6,23; IC 95%, 2,24-17,32; reacción alérgica: HR, 4,14; IC 95%, 2,48-6,92). El gasto en salud atribuible a los 30 días fue generalmente mayor entre los niños que recibieron antibióticos inadecuados, oscilando entre US\$21 y US\$56 para las infecciones bacterianas y entre US\$-96 y US\$97 para las infecciones víricas. Las estimaciones de gasto atribuible anual a nivel nacional fueron más elevadas en el caso de la OM supurativa (US\$25,3 millones), la faringitis (US\$21,3 millones) y las infecciones de vías respiratorias altas de origen vírico (US\$19,1 millones).

**Conclusiones y relevancia.** En este estudio de cohortes de niños con infecciones frecuentes tratados en ambulatorios, las prescripciones inadecuadas de antibióticos fueron frecuentes y se asociaron con mayores riesgos de acontecimientos adversos relacionados con los medicamentos y mayores gastos en salud atribuibles. Estos hallazgos ponen de relieve las consecuencias a nivel individual y nacional de la prescripción inadecuada de antibióticos y apoyan aún más la implementación de programas de administración de antibióticos en pacientes ambulatorios.

**Nota de Salud y Fármacos:** Un comentario escrito por los mismos autores y publicado en Medpage [1] añade lo siguiente:

- Entre los niños con seguro privado que acuden a la consulta ambulatoria por siete infecciones frecuentes, el uso indebido de antibióticos aumentó el gasto anual en salud en EE UU en US\$74 millones, cifra que no incluye a los niños diagnosticados con otras infecciones, ni a los que están cubiertos por Medicaid ni a los que no tienen ningún tipo de cobertura.
- Dependiendo de la infección, la prescripción inadecuada oscilaba entre el 4% y el 70%,.
- Los niños que recibieron antibióticos de amplio espectro para infecciones bacterianas de oído, garganta o senos paranasales tenían entre tres y ocho veces más probabilidades de desarrollar infecciones potencialmente mortales por *Clostridioides difficile* (antes conocido como *Clostridium difficile*) que los niños a los que se recetó una medicación más específica.
- Afortunadamente, la investigación ha demostrado que los programas de administración adecuada de antibióticos -que educan a los prescriptores, les ofrecen datos sobre sus propias tasas de prescripción y las de sus compañeros, y herramientas de apoyo para la toma de decisiones clínicas, como guías clínicas y alertas electrónicas- son una forma eficaz de reducir la prescripción inadecuada de antibióticos.
- Desgraciadamente, los centros ambulatorios se están quedando rezagados en lo que respecta a las iniciativas de administración de antibióticos.
- Hay dos actores que tienen la oportunidad de mejorar la administración de antibióticos a los pacientes ambulatorios: las aseguradoras públicas y privada que pagan y los sistemas de salud.

- Los pagadores pueden analizar las facturas médicas y farmacéuticas para evaluar las prácticas de prescripción de los proveedores de su red, y ofrecer a estos proveedores información personalizada. También pueden educar a pacientes y proveedores sobre la resistencia a los antibióticos y la necesidad de gestionarlos adecuadamente. Afortunadamente, los CDC han publicado recientemente un conjunto de herramientas de administración de antibióticos para los pagadores [2].
- Por otra parte, los sistemas de salud que ya cuentan con programas de gestión de antibióticos en sus hospitales deberían ampliarlos a sus centros ambulatorios.

### Presentación de informes sobre los patrones de consumo de antibióticos mediante la clasificación de acceso, control y reserva (AWaRe) de la OMS en el Caribe

T. Rocke, N. El Omeiri, R.E. Quiros, J. Hsieh, P. Ramon-Pardo

*Rev Panam Salud Publica.* 2022;46:e186. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.186> (libre acceso en inglés)

**Objetivo.** Evaluar el consumo de antibióticos en tres hospitales de tres países del Caribe según datos del período 2013-2018 mediante la clasificación de acceso, control y reserva (AWaRe, por su sigla en inglés) de la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud.

**Métodos.** Se realizó un estudio observacional retrospectivo, que analizó los datos de la encuesta de prevalencia puntual de la Organización Mundial de la Salud de tres hospitales en tres países del Caribe, a fin de evaluar el consumo proporcional de antibióticos por grupo de la clasificación AWaRe para las diez principales indicaciones en pacientes hospitalizados. Se calculó la relación entre los grupos de acceso y de control y se determinó cuáles eran los tres principales antibióticos prescritos en cada hospital.

**Resultados.** El conjunto final de datos incluyó 376 recetas para las diez indicaciones principales en 766 pacientes hospitalizados. La prevalencia puntual del consumo de antibióticos en el hospital

### Referencia

1. David Hyun, Anne Mobley Butler. Unnecessary outpatient antibiotic use endangers kids. Health systems and payers can protect patients by encouraging responsible prescribing. *MedPage Today*, 17 de Agosto de 2022 <https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/100272>
2. CDC. Improving Outpatient Antibiotic Prescribing: A Toolkit for Healthcare Payers, 2021 <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/pdfs/AU-Outpatient-Payer-Toolkit-508.pdf>

1 fue 35,6%, en el hospital 2 fue 48,6% y en el hospital 3 fue 47,1%. La relación entre los grupos de acceso y de control correspondientes a las diez principales indicaciones fue 2,45, 1,36 y 1,72 en los tres hospitales. La prevalencia del grupo de acceso fue 71,0% en el hospital 1, 57,6% en el hospital 2 y 63,2% en el hospital 3. No se prescribieron antibióticos del grupo de reserva en ninguna de las instituciones. La indicación más común para la prescripción de antibióticos en el grupo de control fue infecciones en la piel y los tejidos blandos en el hospital 1 y neumonía en los hospitales 2 y 3.

**Conclusiones.** Este estudio busca llamar la atención urgentemente sobre la evidencia de una alta proporción de prescripción de antibióticos del grupo de control y la carencia de antibióticos del grupo de reserva en tres países del Caribe. Esta investigación proporciona datos que pueden fundamentar el formulario nacional y la elaboración de políticas para la optimización del uso de antimicrobianos en los entornos analizados y en la región en general.

### EE UU. Evidencia disponible al recibir la aprobación regulatoria y coste de los nuevos antibióticos en 2016-19: estudio de cohortes de los medicamentos aprobados por la FDA

(*Evidence at time of regulatory approval and cost of new antibiotics in 2016-19: cohort study of FDA approved drugs*)

M. Mitra-Majumdar, J.H. Powers, B.L. Brown, et al

*BMJ Medicine* 2022;1:e000227. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000227

<https://bmjmedicine.bmj.com/content/1/1/e000227> (acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** FDA, pretomanid, rifamicina, evidencia de eficacia, ensayos pivotaes, incentivar el desarrollo de antibióticos

### Resumen

**Objetivo.** Revisar la evidencia clínica, los antecedentes regulatorios y el costo de los antibióticos aprobados por la FDA en 2016-19.

**Diseño.** Estudio de cohorte de los fármacos aprobados por la FDA.

**Fuentes de datos.** Bases de datos de la FDA, ClinicalTrials.gov y fichas técnicas de los fármacos. Los precios de lanzamiento se extrajeron de IBM Micromedex Red Book.

**Criterios de elegibilidad para la selección de estudios.** Se identificaron los antibióticos aprobados por la FDA entre octubre de 2016 y diciembre de 2019, y las características clave de su desarrollo clínico se extrajeron de las bases de datos de la FDA que están disponibles públicamente, ClinicalTrials.gov y la ficha técnica de los medicamentos. Los precios de lanzamiento se extrajeron de IBM Micromedex Red Book para evaluar el coste del tratamiento frente al de sus comparadores.

**Resultados.** Los 15 antibióticos nuevos recibieron al menos una designación reglamentaria especial y fueron respaldados por una mediana de dos ensayos pivotaes. Más de la mitad de los ensayos pivotaes utilizaron un diseño de no inferioridad con control activo. Todos los medicamentos se aprobaron en base a medidas de resultados indirectas. Para esta cohorte, la FDA

estableció 52 requisitos y compromisos postcomercialización (mediana de 3 para cada fármaco). En enero de 2021, 27 requisitos y compromisos posteriores a la comercialización figuraban como pendientes, siete como en curso, tres como retrasados, uno como presentado, ocho como declarados innecesarios y cuatro como cumplidos. El antibiótico nuevo más caro fue el pretomanid, a US\$36 399 (£29 618; €34 582) por ciclo de tratamiento, y el menos caro fue la rifamicina (US\$176). Los ratios de coste entre los fármacos del estudio y los comparadores oscilaron entre 0,48 y 134.

**Conclusiones.** En los últimos años, la FDA ha aprobado nuevos antibióticos basándose principalmente en un menor número de ensayos pivotaes, más pequeños y de no inferioridad, que a menudo utilizaban medidas de resultados indirectas, y que solían ser más costosos. Los esfuerzos por incentivar el desarrollo de antibióticos deben equilibrar el crecimiento de la cartera de desarrollo de antibióticos con la garantía de que los ensayos clínicos proporcionen pruebas clínicamente relevantes de su eficacia mostrando que aporta beneficios adicionales para el paciente.

### **Análisis de la exposición a los antibióticos y la sepsis neonatal de aparición temprana en Europa, Norteamérica y Australia**

*(Analysis of antibiotic exposure and early-onset neonatal sepsis in Europe, North America, and Australia)*

Eric Giannoni, Varvara Dimopoulou, Claus Klingenberg et al

*JAMA Netw Open.* 2022;5(11):e2243691. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.43691

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2798898> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** uso perinatal de antibióticos, sepsis en neonatos, uso inapropiado de antibióticos

#### **Puntos clave**

**Pregunta** ¿Cuál es la tasa de exposición a antibióticos y la incidencia de sepsis de aparición temprana y la mortalidad asociada a sepsis entre los recién nacidos prematuros-tardíos y a término?

**Hallazgos.** En este estudio transversal con 757.979 neonatos nacidos en 13 redes de servicios de 11 países, el 2,86% recibió antibióticos durante la primera semana posnatal (rango entre redes, 1,18%-12,45%). La incidencia de sepsis de aparición temprana fue de 0,49 casos por 1.000 nacidos vivos (rango, 0,18-1,45 casos por 1.000 nacidos vivos), y la tasa de mortalidad asociada a sepsis de aparición temprana fue del 3,20%.

**Significado.** El uso temprano de antibióticos postnatales fue elevado en comparación con la tasa de sepsis y varió entre las redes, lo que sugiere que se podría reducir de forma segura.

#### **Resumen**

**Importancia.** El uso apropiado de antibióticos al tratar la sepsis neonatal de inicio temprano salva vidas, pero el uso excesivo de antibióticos se asocia con resistencia a los antimicrobianos y resultados adversos a largo plazo. Se requieren grandes estudios internacionales que cuantifiquen la exposición a los antibióticos en las primeras etapas de la vida junto con la incidencia de sepsis temprana para tener una base para futuras intervenciones que reduzcan de forma segura la exposición neonatal a los antibióticos.

**Objetivo.** Comparar la exposición postnatal temprana a antibióticos, la incidencia de sepsis temprana y la mortalidad entre las diferentes redes de servicios ubicadas en países de ingresos altos.

**Diseño, entorno y participantes.** Se trata de un estudio retrospectivo transversal de recién nacidos, prematuros-tardíos y a término, entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018 en 13 redes hospitalarias o poblacionales de 11 países de Europa, América del Norte y Australia. El estudio incluyó a

todos los neonatos nacidos vivos con una edad gestacional mayor o igual a 34 semanas en las redes participantes. Los datos se analizaron entre octubre de 2021 y marzo de 2022.

**Exposiciones.** La exposición a los antibióticos comenzó durante la primera semana postnatal.

**Medidas principales de resultados.** Los resultados principales fueron la proporción de neonatos prematuros-tardíos y a término que recibieron antibióticos intravenosos, la duración del tratamiento antibiótico, la incidencia de sepsis temprana probada por cultivo y la mortalidad por todas las causas y asociada a la sepsis temprana.

**Resultados.** En total nacieron 757.979 neonatos prematuros-tardíos y a término en las redes participantes durante el periodo de estudio; 21.703 neonatos (2,86%; IC 95%, 2,83%-2,90%), incluyendo 12.886 varones (59,4%) con una mediana (IQR) de edad gestacional de 39 (36-40) semanas y una mediana (IQR) de peso al nacer de 3.250 (2750-3750) g, recibieron antibióticos intravenosos durante la primera semana posnatal. La proporción de neonatos que empezaron a recibir antibióticos en las diferentes redes osciló entre el 1,18% y el 12,45%. La mediana (IQR) de la duración del tratamiento fue de 9 (7-14) días para los neonatos con sepsis temprana y de 4 (3-6) días para los que no tuvieron sepsis. Esto supuso una exposición a antibióticos de 135 días por cada 1.000 nacidos vivos (rango entre redes, 54-491 días por 1.000 nacidos vivos). La incidencia de sepsis temprana fue de 0,49 casos por 1.000 nacidos vivos (rango, 0,18-1,45 casos por 1.000 nacidos vivos). La mortalidad asociada a la sepsis fue del 3,20% (12 de 375 neonatos; rango, 0,00%-12,00%). Por cada caso de sepsis, se iniciaron antibióticos en 58 neonatos y se administraron 273 días de antibióticos.

**Conclusiones y relevancia.** Los descubrimientos de este estudio sugieren que la exposición a antibióticos durante la primera semana postnatal es desproporcionada en comparación con la carga de sepsis temprana, y que a nivel internacional existen amplias variaciones (de hasta 9 veces). Este estudio definió un conjunto de indicadores que informan sobre ambas dimensiones para facilitar la evaluación comparativa y las futuras



intervenciones dirigidas a reducir de forma segura la exposición a antibióticos en los primeros años de vida.

### 1 de cada 3 personas usa antibióticos sin receta, según un estudio de la OMS/Europa

(1 in 3 use antibiotics without prescription, WHO/Europe's study shows)

OMS, 21 November 2022

<https://www.who.int/europe/news/item/21-11-2022-1-in-3-use-antibiotics-without-prescription--who-europe-s-study-shows>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (1)*

**Tags:** acceso a antibióticos sin receta, resistencia antimicrobiana, gestión de antibióticos, infecciones resistentes a antibióticos

Sólo dos tercios de los residentes en 14 países de la Región Europea de la OMS que participaron en una encuesta reciente pudieron afirmar que su último tratamiento con antibióticos se obtuvo con receta médica.

Uno de cada tres utilizó antibióticos sobrantes de una receta previa o los obtuvo sin receta en una farmacia o en otro lugar.

Esta cifra es al menos tres veces superior a la informada por los países de la UE y el Área Económica Europea (UE/EEE) en la encuesta ciudadana más reciente que realizó la Comisión Europea.

Estas conclusiones preliminares proceden de una nueva encuesta sobre los conocimientos, actitudes y comportamientos en torno a la resistencia a los antimicrobianos (RAM), realizada por primera vez en la región oriental, incluyendo el Cáucaso y Asia central.

#### Conceptos erróneos sobre el uso de antibióticos

Sólo en la UE/EEE mueren cada año más de 35.000 personas como consecuencia directa de infecciones resistentes a los antibióticos.

"Cuando los antibióticos se utilizan demasiado, durante demasiado tiempo o cuando no son necesarios, las bacterias pueden desarrollar resistencia a los mismos", explicó el Dr. Danilo Lo Fo Wong, Asesor Regional de la OMS para el Control de la Resistencia a los Antimicrobianos. "Si no actuamos colectivamente, podemos esperar un futuro en el que enfermedades que de otro modo serían tratables, como las infecciones urinarias, podrían volver a ser intratables, y procedimientos, como las cirugías o la quimioterapia, demasiado peligrosos".

El 50% de los encuestados de los países participantes declararon haber utilizado antibióticos en el último año, más del doble de lo que se informó en los países de la UE/EEE en el mismo periodo.

El 61% de los encuestados tampoco sabía que los antibióticos no son efectivos contra los virus, mientras que más de la mitad creía, erróneamente, que eran eficaces contra los resfriados. En la UE/EEE, sin embargo, la mitad de los europeos encuestados cree erróneamente que los antibióticos matan los virus.

El Dr. Danilo Lo Fo Wong advirtió contra el uso de antibióticos con este fin. "Los antibióticos no pueden curar el resfriado común. El resfriado común se debe a un virus contra el que los antibióticos no funcionan", subrayó. "Aunque los antibióticos no le ayudarán, su uso puede contribuir al desarrollo de resistencia a

los antibióticos y convertirse en un problema para usted y para otras personas".

Como parte de la encuesta, también se preguntó a los encuestados si creían que el uso innecesario de antibióticos los hacía ineficaces, a lo que dos tercios dieron la respuesta correcta.

Con motivo de la Semana Mundial de Concienciación sobre los Antimicrobianos, el Director Regional de la OMS para Europa, el Dr. Hans Henri P. Kluge, destacó la magnitud del problema, calificando a la RAM de "tsunami lento que se acumula en el horizonte". "La Semana Mundial de Concienciación sobre los Antimicrobianos es una oportunidad tanto para subrayar la gravedad del problema como para ayudar a la gente a darse cuenta de que pueden ser parte de la solución", dijo. "A través de actividades como esta encuesta, estamos obteniendo información sobre el conocimiento y el comportamiento de la gente en relación con los antibióticos y las RAM. Así podemos tomar medidas para asegurarnos de que la gente está bien informada sobre cuándo y cómo tomar estos preciados medicamentos".

**Nota de Salud y Fármacos.** Una nota en Health Policy Watch [1] especificó que los países en donde se hizo la encuesta fueron Albania, Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bosnia y Herzegovina, Georgia, Kazajistán, Kirguizistán, Montenegro, Macedonia del Norte, República de Moldavia, Tayikistán, Turquía y Uzbekistán.

Los resultados ponen de relieve la gran brecha que existe no sólo en todo el mundo, sino también dentro de la extensa Región Europea de la OMS, en lo que respecta al uso de antibióticos y a la concienciación sobre la creciente resistencia antimicrobiana a los antibióticos de uso frecuente.

La Región Europea de la OMS comprende unos 53 Estados miembros, que representan un amplio espectro de niveles de desarrollo económico. Incluye a todos los Estados miembros de la UE/EEE, así como a los Estados miembros de la antigua Unión Soviética y otros países del antiguo bloque oriental, que no son miembros de la UE.

La combinación patógeno-fármaco más mortífera a escala mundial es el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM).

#### Referencia

1. Elaine Ruth Fletcher. One in Three People Use Antibiotics Without Prescription: WHO Study of Eastern Europe, Caucasus and Central Asia. Health Policy Watch, 21 de noviembre de 2022. <https://healthpolicy-watch.news/one-in-three-people-used-antibiotics-without-prescription-new-who-study-of-eastern-and-former-soviet-member-states/>

## Síntesis de evidencia y recomendaciones: directrices para la profilaxis antibiótica y la elección de antisépticos en las mujeres con parto vaginal instrumentado o cesárea

OPS

Rev Panam Salud Publica. 2022;46:e183. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.183> (acceso libre en español)

**Introducción.** Las infecciones y la sepsis materna durante o después del parto aumentan la mortalidad materna y provocan una carga alta de enfermedad en la Región de las Américas. El riesgo de infección después de la cesárea y el parto instrumentado puede ser reducido mediante el uso de antisépticos cutáneos y profilaxis antibiótica apropiados.

**Objetivos.** Sintetizar las recomendaciones desarrolladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) con el fin de mejorar la calidad del cuidado y los desenlaces en salud relacionados con la profilaxis antibiótica de rutina en mujeres con parto vaginal instrumentado, la profilaxis antibiótica de rutina en mujeres con parto por cesárea, la elección de antisépticos y el método de aplicación para la preparación de la piel antes de una cesárea, y la irrigación vaginal con antisépticos en las mujeres en quienes se realiza una cesárea.

**Métodos.** Las directrices elaboradas por la OMS siguieron los métodos de elaboración de la directriz GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) del Manual para el desarrollo de directrices de la OMS. Se llevó a cabo una síntesis de las recomendaciones de cuatro directrices de

la OMS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Lilacs, Health Systems Evidence, Epistemonikos y literatura gris de estudios desarrollados en las Américas para identificar barreras, facilitadores y estrategias de implementación, y para establecer indicadores.

**Resultados.** Se formularon cinco recomendaciones para la profilaxis antibiótica de rutina en mujeres con parto vaginal instrumentado, la profilaxis antibiótica de rutina en mujeres con parto por cesárea, la elección de antisépticos y el método de aplicación para la preparación de la piel antes de una cesárea, y la irrigación vaginal con antisépticos en las mujeres que tienen una cesárea. Se identificaron barreras y facilitadores para la implementación, y se crearon indicadores de adherencia y resultado.

**Conclusiones.** Las recomendaciones formuladas proveen orientación para mejorar la calidad del cuidado y los desenlaces en salud relacionados con la profilaxis antibiótica y la elección de antisépticos en las mujeres con parto vaginal instrumentado o cesárea.

## Mejorar el uso de antibióticos para tratar la diarrea con el apoyo de un mecanismo electrónico basado en probabilidad para tomar decisiones clínicas: un ensayo cruzado aleatorizado

(Improving Antibiotic stewardship for diarrheal disease with probability-based electronic clinical decision support: A randomized crossover trial)

E.J. Nelson, A.I. Khan, A.M. Keita, et al

JAMA Pediatr. 2022;176(10):973–979. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.2535

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2795687> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** gestión de los antibióticos, resistencia antimicrobiana, algoritmo para mejorar la gestión de antibióticos, diarrea vírica

### Puntos clave

**Pregunta.** Mejorar el uso de antibióticos en entornos clínicos propensos al uso inapropiado de los mismos ha sido un reto persistente y difícil, especialmente para el tratamiento de enfermedades diarreicas.

**Resultados.** Este estudio evaluó el uso de una herramienta para ayudar en la toma de decisiones. Esta herramienta utiliza un algoritmo que incorpora las características específicas del paciente y su ubicación para estimar la probabilidad de que la diarrea sea de origen vírico. El uso de la herramienta no se asoció con un cambio en el uso general de los antibióticos. Cuando se tuvo en cuenta la probabilidad de que el episodio fuera vírico, se observó una reducción en el uso de antibióticos.

**Significado.** La administración de antibióticos para la enfermedad diarreica puede verse favorecida por herramientas que predicen su causalidad viral.

### Resumen

**Importancia.** El uso inadecuado de antibióticos para la enfermedad diarreica puede acarrear efectos adversos y aumentar la resistencia a los antimicrobianos.

**Objetivo.** Determinar si el algoritmo para identificar la etiología de la diarrea (PED, que utiliza características específicas del paciente y de su ubicación para estimar la probabilidad de que la etiología de la diarrea sea exclusivamente vírica, influye en la prescripción de antibióticos en pacientes con diarrea aguda.

**Diseño, entorno y participantes.** Se llevó a cabo un estudio aleatorizado y cruzado para evaluar la PED incorporado en un teléfono inteligente basado en una herramienta electrónica para apoyar decisiones electrónicas clínicas (eCDS). La PED calculó la probabilidad de que la diarrea fuera de etiología vírica, basándose en características dinámicas específicas del paciente y de su ubicación. Los médicos fueron asignados aleatoriamente en el primer periodo de estudio, 4 semanas, al brazo de intervención (eCDS con la PED) o al brazo de control (eCDS sin la PED), seguido de un periodo de lavado de 1 semana antes de un periodo cruzado posterior de 4 semanas. El estudio se llevó a cabo en 3 centros de Bangladesh entre el 17 de noviembre de 2021 y el 21 de enero de 2021, y en 4 centros de Mali entre el 6 de enero de

2021 y el 5 de marzo de 2021. Los médicos elegibles fueron aquellos que trataron a niños con diarrea. Los pacientes elegibles fueron niños de entre 2 y 59 meses con diarrea aguda con acceso a un teléfono móvil para hacer el seguimiento.

**Intervenciones.** Uso del eCDS con la DEP (brazo de intervención) frente al uso del eCDS sin la DEP (brazo de control).

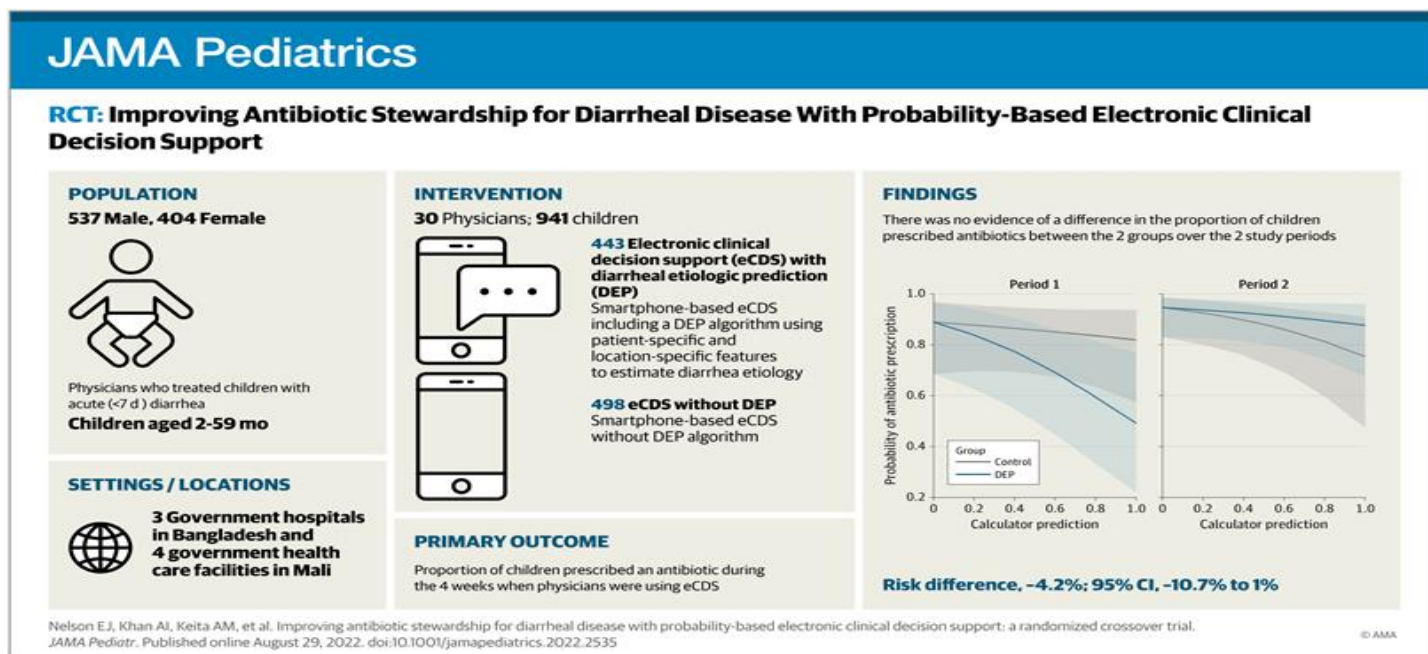
**Medidas principales de resultados.** El resultado principal fue la proporción de niños a los que se prescribió un antibiótico.

**Resultados.** Se inscribieron un total de 30 médicos y 941 pacientes (57,1% varones; mediana [IQR] de edad, 12 [8-18] meses). No hubo diferencias en la proporción de niños a los que los médicos prescribieron antibióticos utilizando la PED

(diferencia de riesgo [DR], -4,2%; IC del 95%, -10,7% a 1,0%). Un análisis post hoc que tuvo en cuenta la probabilidad de que la diarrea fuera de etiología exclusivamente vírica, hubo una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de prescripción de antibióticos entre los brazos DEP y control (DR, -0,056; IC del 95%, -0,128 a -0,01). No se detectaron efectos adversos conocidos de la PED a los 10 días tras el alta.

**Conclusiones y relevancia.** El uso de una herramienta que proporciona una estimación de la probabilidad etiológica no produjo un cambio significativo en las prescripciones globales de antibióticos. El análisis post hoc sugiere que pronosticar una mayor probabilidad de etiología vírica se relacionó con reducciones en el uso de antibióticos.

Registro del ensayo Clinicaltrials.gov Identifier: NCT04602676



## Más de 35.000 personas mueren cada año en Europa a causa de infecciones resistentes a los antimicrobianos

Pere Íñigo

*El Diario Médico*, 18 de noviembre de 2022

<https://www.diariomedico.com/medicina/enfermedades-infecciosas/mas-de-35000-personas-en-europa-mueren-cada-ano-causa-de-infecciones-resistentes-los-antimicrobianos.html>

El Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (European Centre for Disease Prevention and Control ECDC), por sus siglas en inglés) ha presentado un nuevo informe sobre el uso y el abuso de los antibióticos y las muertes que esto está acarreado en la Unión Europea (UE). Dicho análisis estima que cada año mueren más de 35.000 personas a causa de infecciones resistentes a los antimicrobianos.

El informe del ECDC, que examina los años 2016-2020, muestra un aumento con respecto a las estimaciones anteriores y el organismo europeo señala que el impacto en la salud de la resistencia a los antimicrobianos "es comparable al de la gripe, la tuberculosis y el VIH/SIDA juntos".

"Vemos aumentos preocupantes en el número de muertes atribuibles a infecciones con bacterias resistentes a los

antimicrobianos, especialmente aquellas que son resistentes al tratamiento antimicrobiano de última línea", señala Andrea Ammon, directora del ECDC".

Cada día, señala el ECDC, casi 100 personas mueren a causa de estas infecciones en la UE. Por ello, señalan que se necesitan "más esfuerzos para continuar reduciendo el uso innecesario de antimicrobianos, mejorar las prácticas de prevención y control de infecciones, diseñar e implementar programas de administración de antimicrobianos y garantizar una capacidad microbiológica adecuada a nivel nacional".

Los últimos datos muestran tendencias significativamente crecientes en el número de infecciones y muertes atribuibles para casi todas las combinaciones de resistencia bacteriana y antibiótico, especialmente en entornos sanitarios. "En 2021, el

número de casos notificados de especies de Acinetobacter resistentes a diferentes grupos antimicrobianos fue más del doble (+121%) que el promedio de 2018-2019. Otro ejemplo es el porcentaje de casos de Klebsiella pneumoniae que son resistentes a los carbapenémicos, un antibiótico que se usa a menudo como último recurso, de los cuales hubo un aumento del 31% en 2020 y un aumento adicional del 20% en 2021", explica el ECDC en un comunicado, y añade que se trata de patógenos que son difíciles de erradicar una vez establecidos en entornos sanitarios.

"Además, el número de casos reportados de Candida auris casi se duplicó entre 2020 y 2021 y fue considerablemente mayor que en años anteriores. Es un patógeno fúngico que causa brotes de infecciones invasivas asociadas a la atención médica y puede ser resistente a múltiples agentes antifúngicos", dice el ECDC.

Según el informe, durante el período 2012-2021 se observó una disminución del 23% en el consumo total de antimicrobianos en

humanos, en los sectores de atención primaria y hospitalarios combinados. "Aunque esto representa un logro, ha habido un aumento en la proporción de antibióticos de amplio espectro que se utilizaron, en particular en los hospitales. Entre 2012 y 2021 en estos centros, el consumo de antibióticos de amplio espectro aumentó en un 15%, el consumo de carbapenémicos, en un 34% y la proporción de antibióticos de reserva, es decir, antibióticos que deben reservarse para el tratamiento de infecciones confirmadas o presuntamente resistentes a múltiples fármacos, se duplicó con creces en el mismo período de tiempo".

Los porcentajes de RAM notificados variaron ampliamente entre los países para varias combinaciones de especies bacterianas y grupos antimicrobianos. En general, los porcentajes más bajos de resistencia antimicrobiana fueron notificados por los países del norte de Europa, y los más altos por los países del sur y el este de Europa.

### España. Así está contribuyendo el PRAN a racionalizar el uso de antibióticos en España

Manuel F Bustelo

Diario Médico, 18 de noviembre de 2022

<https://www.diariomedico.com/medicina/medicina-preventiva/politica/asi-esta-contribuyendo-el-pran-racionalizar-el-uso-de-antibioticos-en-espana.html>

Carolina Darias, ministra de Sanidad, señala que desde 2014 el uso de antibióticos se ha reducido un 25,5% en humanos y un 62,5% en animales.

En el año 2014 se puso en marcha el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps). Desde entonces su papel en el uso racional de estos medicamentos ha sido crucial. Tanto es así que, según ha explicado Carolina Darias, ministra de Sanidad, desde entonces la utilización de antibióticos se ha reducido un 25,5% en salud humana y un 62,5% en salud animal. Esta reducción se debe en gran parte a la labor divulgativa, de educación y de prevención que se ha realizado sobre cómo debe hacerse un uso adecuado de estos fármacos.

Darias ha destacado estos datos durante su intervención en la apertura de la Jornada del PRAN para el Uso Prudente de los Antibióticos celebrada este viernes en la sede del Ministerio de Sanidad, en Madrid, en la que se han lanzado mensajes sobre cómo seguir luchando frente a las resistencias antimicrobianas y sobre los avances que se están realizando en este campo.

En su intervención, Darias ha destacado que la celebración de esta jornada coincide con el Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos y ha señalado, que tanto en el ámbito comunitario como en el internacional, esta cuestión se ha convertido en "prioritaria". De hecho, ha subrayado en distintas ocasiones durante su alocución que la lucha contra las resistencias antimicrobianas es un reto colectivo que "debemos abordar conjuntamente".

En cuanto a los grandes logros del PRAN, la responsable de Sanidad ha señalado que ha hecho que España haya pasado de ser uno de los países con mayor uso de antibióticos a ser el séptimo estado de la UE con mayor reducción en la utilización de estos medicamentos. Además, ha puesto sobre la mesa que el

PRAN ha convertido a España en un "país referente" en lo que respecta a control en el uso racional de antibióticos y en la lucha contra las resistencias.

#### "Mucho más que una herramienta terapéutica"

En esta jornada también ha intervenido María Jesús Lamas, directora de la Aemps, quien ha defendido que los antibióticos son "mucho más que una herramienta terapéutica", ya que han cambiado radicalmente la forma de atajar infecciones que antaño carecían de abordaje efectivo y tenían una elevada mortalidad. Sin embargo, no ha ocultado el importante impacto negativo que están teniendo las resistencias antimicrobianas, ya que, según ha expuesto, las infecciones por antimicrobianos generan ya más mortalidad que el VIH o la malaria, y se prevé que para el año 2050 serán la principal causa de muerte en el mundo. A esto ha añadido que, en Europa, dichas infecciones producen "sobrecostes añadidos por valor de 1.500 millones de euros".

Por ello, ha ahondado en que es importante seguir apostando por cuestiones que son pilares fundamentales dentro del PRAN: la prevención y el uso prudente, la vigilancia, el control, la investigación, el impacto en el medio ambiente, la formación y la educación. En esto último, ha remarcado la importancia que tienen las campañas de comunicación que se realizan para concienciar a todos los agentes implicados. "Todos somos PRAN porque todos somos parte de la cadena sanitaria", ha afirmado.

#### Normas de certificación

Asimismo, la directora de la Aemps ha anunciado durante su intervención que pronto verán la luz las nuevas normas de certificación de los equipos integrados en los Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA), ya que se espera que reciban en las próximas semanas el aval del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Dichas normas contribuirán a confeccionar equipos multidisciplinares en busca de un uso más racional y de seguir combatiendo las resistencias.



Durante esta jornada también se ha puesto sobre la mesa que el nuevo PRAN, actualizado el pasado verano y con vigencia para los próximos dos años (2022-2024), va a incluir nuevos antimicrobianos, como antifúngicos y antituberculosos. Además, se ha dado un dato importante: en los últimos cinco años solo una docena de antibióticos han superado la fase de aprobación regulatoria en todo el mundo, de los que diez pertenecían a clases que ya presentaban resistencias. Junto a esto, se ha señalado que la resistencia a los antibióticos causa miles de muertes al año en Europa y que fue declarada por la Organización Mundial de la Salud en 2020 como una de las diez principales amenazas para la salud pública a las que se enfrenta la humanidad.

La jornada, que ha estado conducida por Marián García (Boticaria García), farmacéutica y divulgadora científica, también ha querido recoger la voz de pacientes y afectados por las resistencias antimicrobianas. Un caso destacado es el de Daniel Río, paciente de 21 años que ha narrado durante su intervención los distintos problemas de salud que ha sufrido a causa de las bacterias multirresistentes.

Este foro también ha contado con la presencia de Antonio López, Cristina Muñoz y Ricardo Carapeto, coordinadores del PRAN en Salud Humana, Salud Animal y Medio Ambiente, respectivamente. Todos ellos han señalado que el objetivo principal del PRAN es aportar "soluciones prácticas" y "herramientas" para seguir avanzando en el uso prudente de los antibióticos.

Junto a esto, han resaltado que es crucial abordar las resistencias antimicrobianas siempre desde la perspectiva One Health (una sola salud) que engloba a las tres áreas que cada uno de ellos representa: salud humana-salud animal-medio ambiente. Es más, han aseverado que todas ellas están estrechamente relacionadas y que solo desde un enfoque holístico puede abordarse realmente este problema.

Como broche a la jornada, la secretaria de Estado de Sanidad, Silvia Calzón, ha hecho entrega de los premios PRAN, que, según explican desde la Aemps, "reconocen y dan visibilidad a aquellas iniciativas ejemplares que han contribuido de forma sobresaliente a la consecución de las metas de la estrategia nacional frente a la resistencia bacteriana".

#### Ecuador. Análisis de las prescripciones de antibióticos en pacientes pediátricos con infecciones respiratorias agudas en un hospital básico de Ecuador

Aida Adriana Miranda-Barros, Zimara Abigail Andino-Vásquez, Karina Inés Paredes-Páliz, Diego Hernán Miranda-Barros

Pol. Con. 2022; 7: 10: 1101-1112 ISSN: 2550 - 682X DOI: 10.23857/pc.v7i8

<https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/4776> NO FUNCIONA

#### Resumen

Las Infecciones Respiratorias Agudas (IRAs) son consideradas como las primeras causas de consulta y de hospitalización en pediatría, que pueden causar virus o bacterias.

El objetivo de esta investigación fue analizar el consumo de antibióticos en pacientes pediátricos con infecciones respiratorias agudas en un hospital básico de Ecuador, para lo cual se analizaron 313 historias clínicas que cumplieron con criterios de selección verificando que el tratamiento siga protocolos establecidos por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador acorde al diagnóstico establecido. Es así que, el género femenino (51,10 %) tuvo mayor prevalencia en presentar infecciones respiratorias agudas, el diagnóstico de mayor porcentaje fue la rinofaringitis aguda (34,20 %), el 23 % de los casos no cumplieron con protocolos o guías terapéuticas, la bronquitis

aguda fue la que mayores errores en la prescripción se detectaron; además, el antibiótico de mayor consumo en este grupo de infecciones fue la amoxicilina (54,10 %) y como otros medicamentos el ibuprofeno (41,70 %) tuvo una alta prevalencia de uso.

Como conclusión se pudo constatar que la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias agudas sigue siendo un problema a nivel de los sistemas de salud, y que a pesar de la existencia de algunas guías o protocolos creados en el país todavía hay un porcentaje de incumplimiento de las mismas. Se recomienda que en todos los establecimientos de salud se instaure indicadores de calidad de las prescripciones y sean evaluadas constantemente tratando de fomentar un uso racional de antibióticos.

#### Lucha contra la resistencia emergente a los antipalúdicos en África (*Tackling emerging antimalarial drug resistance in Africa*)

OMS, 18 de noviembre de 2022

<https://www.who.int/news/item/18-11-2022-tackling-emerging-antimalarial-drug-resistance-in-africa>

La OMS lanza hoy una nueva estrategia para responder al urgente problema de la resistencia a los antimaláricos en África. La estrategia se da a conocer durante la Semana Mundial de Concienciación sobre los Antimicrobianos, una campaña mundial anual para mejorar la concienciación sobre la creciente amenaza de la resistencia a los antibióticos y otros medicamentos.

En los últimos años, África ha informado sobre la aparición de parásitos resistentes a la artemisinina, el principal compuesto de

los mejores medicamentos disponibles para tratar el paludismo. También hay indicios preocupantes de que, en algunas zonas, los parásitos pueden ser resistentes a fármacos que se suelen combinar con la artemisinina. Hay que tomar medidas enérgicas para proteger su eficacia.

"Aunque la resistencia a los antipalúdicos es un grave motivo de preocupación, las terapias combinadas basadas en la artemisinina siguen siendo el mejor tratamiento disponible para el paludismo por *P. falciparum* no complicado", señala el Dr. Pascal Ringwald,

autor principal de la nueva estrategia y Coordinador del Programa Mundial contra el Paludismo de la OMS. "Los profesionales de la salud deben seguir prescribiendo y utilizando las terapias combinadas basadas en artemisinina para tratar el paludismo confirmado".

El documento que describe la estrategia de la OMS se puede acceder en este enlace <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060265> (en inglés)

**Reino Unido. Los farmacéuticos han mejorado la prescripción de antibióticos, según un estudio realizado en 6.000 consultas generales del Reino Unido** (*Pharmacists have improved antibiotic prescribing, finds study in 6,000 UK general practices*)

Carolyn Wickware

*The Pharmaceutical Journal*, PJ, 2022;309(7964)::DOI:10.1211/PJ.2022.1.154689

<https://pharmaceutical-journal.com/article/news/pharmacists-have-improved-antibiotic-prescribing-finds-study-in-6000-uk-general-practices>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags: tareas de los farmacéuticos, mejorar el uso de antibióticos**

Según un estudio financiado por el Ministerio de Salud y Asistencia Social que analiza el efecto de cambiar la combinación de competencias en la atención primaria, los farmacéuticos que trabajan en los centros de medicina general han "mejorado los resultados de la prescripción de medicamentos" durante un periodo de cuatro años.

Sin embargo, la introducción de nuevas funciones para los profesionales de la salud que trabajan en medicina general podría haber tenido "efectos perjudiciales para la satisfacción de los pacientes", según un estudio publicado en *Social Science and Medicine* en julio de 2022.

El estudio, realizado por investigadores de la Universidad de Manchester, analizó los datos de dotación de personal en 6.296 clínicas de medicina general de Inglaterra entre 2015 y 2019, junto con 10 indicadores de calidad de la atención que abarcan la accesibilidad, la efectividad clínica, las experiencias de los usuarios y el costo para el sistema de salud.

Los investigadores encontraron que, con el trascurso del tiempo aumentó el empleo de cuatro grupos de personal: médicos de familia, enfermeros, profesionales de la salud -incluidos farmacéuticos- y profesionales de la salud asociados.

Se encontró que el mayor aumento se produjo entre los profesionales de la salud, y el número de personal en equivalentes de tiempo completo aumentó de 0,04 por clínica en 2015 a 0,28 en 2019.

En enero de 2019, el NHS anunció el lanzamiento del Plan de Reembolso para Funciones Adicionales, que permite que cada red de atención primaria solicite financiación para contratar a personal, y pueden elegir entre profesionales con competencias en 14 funciones diferentes, incluyendo farmacéuticos.

El 22 de agosto de 2022, el Instituto Nacional de Investigación Sanitaria y Asistencial (National Institute for Health and Care Research - NIHR), que concedió a los investigadores £692.384 en concepto de financiación, publicó un comunicado en el que se afirmaba lo siguiente: "La satisfacción de los pacientes con los servicios de atención primaria mostró una tendencia negativa durante el período de estudio".

"El estudio encontró que este deterioro en la satisfacción era mayor en las prácticas que habían empleado más profesionales de la salud".

Añadió que por cada profesional de la salud de tiempo completo adicional empleado en una consulta de medicina general, la satisfacción general de los pacientes, que se midió a partir de la encuesta anual de pacientes de medicina general, descendió un 2,4%.

"Sin embargo, los farmacéuticos contribuyeron positivamente con algunas tareas, mejorando la calidad de la prescripción de medicamentos y reduciendo la carga de estas actividades para el personal existente", señala el comunicado.

Según el estudio, los investigadores midieron el porcentaje de todos los antibióticos prescritos que eran de espectro estrecho, con "la suposición subyacente de que una mayor proporción de antibióticos de espectro estrecho representa un signo general de buena conducta de prescripción".

Los investigadores observaron que el aumento de profesionales de la salud se asocia con "un efecto positivo y significativo en el porcentaje de antibióticos de espectro estrecho prescritos".

"Este resultado se puede explicar por la inclusión de los farmacéuticos en la categoría de profesionales de la salud", concluye el estudio.

Katie Hacking, farmacéutica especializada en medicina general de Wigan, se mostró "totalmente de acuerdo con la conclusión del estudio".

Y añadió: "Las consultas en las que he trabajado hasta ahora han mostrado cambios similares en los patrones de prescripción relacionados con el uso de antimicrobianos, que yo relaciono con la contribución de los farmacéuticos comunitarios, y con el hecho de que los prescriptores tengan acceso a un farmacéutico para consultar la idoneidad de las prescripciones en el punto de entrega".

Hacking prosiguió: "Todavía me encuentro con muchos pacientes que se sorprenden al recibir noticias de un farmacéutico comunitario, ya que desconocían la existencia de este servicio, pero la inmensa mayoría de mis interacciones con los pacientes, en el ejercicio de mis funciones, son recibidas positivamente, y he tenido varios pacientes que, tras un primer

contacto conmigo, me han pedido directamente que les ayude con consultas adicionales en el futuro".

Igor Francetic, experto en economía de la salud de la Universidad de Manchester y autor principal del estudio, afirmó: "La introducción de nuevas funciones de apoyo a los médicos de cabecera no tiene efectos directos sobre la calidad del servicio o la satisfacción de los pacientes".

"De hecho, aportamos pruebas sustanciales de efectos perjudiciales sobre la satisfacción de los pacientes cuando se contratan algunos profesionales de la salud y profesionales de la salud asociados.

"La satisfacción del paciente es una dimensión crucial de la calidad de la atención, ya que contribuye a que las personas estén dispuestas a buscar atención a través de los médicos de cabecera".

## Cannabis Medicinal

### Cannabidiol (EPIDYOLEX) para la epilepsia asociada al complejo de esclerosis tuberosa

*Rev Prescrire* 2022; 31 (242): 264-265

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** everolimus, cannabis, convulsiones, cannabinoide, esclerosis tuberosa, ácido valproico, vigabatrina, levetiracetam, clobazam

#### Puede ser de ayuda

En un ensayo clínico controlado con placebo en el que participaron 151 pacientes, agregar *cannabidiol* a un tratamiento antiepiléptico redujo la mediana del número de convulsiones por mes (26 frente a 40 en el grupo placebo) a costa de un aumento de los efectos adversos graves. En la práctica, el *cannabidiol* es una alternativa al *everolimus* para tratar el complejo problema clínico en el que un paciente sigue padeciendo convulsiones a pesar de recibir un tratamiento antiepiléptico.

**EPIDYOLEX - cannabidiol** solución para administración oral  
 • 100 mg de *cannabidiol* por ml (1 frasco de 100 ml con tapa de seguridad + 2 jeringas para dosis de uso oral de 1 ml graduadas en incrementos de 0,05 ml + 2 jeringas para dosis de uso oral de 5 ml graduadas en incrementos de 0,1 ml + 2 adaptadores para el frasco por caja)

GW Pharma

#### ■ Antiepiléptico; cannabinoide

■ **Nueva indicación:** "convulsiones asociadas al complejo de esclerosis tuberosa en pacientes de dos años y mayores", en combinación con un tratamiento antiepiléptico. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Nueva dosis:** 2,5 mg/kg dos veces por día durante una semana, seguido de 5 mg/kg dos veces por día. Si es necesario, posteriormente se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg/kg dos veces por día; se debe esperar al menos una semana entre los incrementos consecutivos de la dosis. La dosis máxima recomendada es de 12,5 mg/kg dos veces por día.

El complejo de esclerosis tuberosa es una enfermedad genética rara. Comienza en la infancia, cuando se empiezan a desarrollar tumores benignos en varios órganos, incluyendo el cerebro, los riñones, la piel, los ojos, el hígado y los pulmones. Muchos pacientes empiezan a padecer convulsiones epilépticas antes de cumplir un año. El tipo de convulsiones varía según el paciente; en ocasiones, se pueden observar varios tipos en el mismo paciente, por ejemplo, espasmos infantiles, convulsiones focales con o sin generalización secundaria, o convulsiones generalizadas [1].

La prevención de las convulsiones se basa en el uso de antiepilépticos como monoterapia o en combinación. La elección depende principalmente del tipo de convulsiones. Para los pacientes con esclerosis tuberosa que tienen convulsiones focales frecuentes con o sin generalización secundaria a pesar de recibir un tratamiento antiepiléptico, agregar el inmunosupresor *everolimus* es una opción para los de dos años y mayores [1,2].

El *cannabidiol*, una sustancia presente en el cannabis, tiene propiedades antiepilépticas. Después de haber sido autorizado en la UE para tratar a niños con algunas formas graves de epilepsia (síndromes de Lennox-Gastaut y de Dravet), ahora ha sido autorizado para tratar a pacientes de dos años y mayores que tienen convulsiones epilépticas asociadas al complejo de esclerosis tuberosa [2,3].

**Un ensayo clínico controlado con placebo.** No se ha comparado la eficacia del *cannabidiol* con la del *everolimus* para este problema. Su evaluación clínica se basó en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo, en el que se usó una dosis de 25 mg/kg junto con un tratamiento antiepiléptico que se había considerado inadecuado. El ensayo clínico incluyó a 151 pacientes de 1 a 56 años (mediana de edad de 11 años). En el momento de inscribirse, la mitad de los pacientes ya habían recibido al menos 4 antiepilépticos (y, en algunos casos, hasta 15). A pesar de estar recibiendo este tratamiento, la mitad de ellos aún experimentaban por lo menos 55 convulsiones mensuales relacionadas con la enfermedad. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran *cannabidiol* o un placebo, junto con un tratamiento antiepiléptico; la mitad estaba tomando por lo menos 3 medicamentos, principalmente *ácido valproico* (aproximadamente 42% de los pacientes), *vigabatrina* (aproximadamente el 30%), *levetiracetam* (aproximadamente el 28%) y *clobazam* (aproximadamente el 28%). Un paciente estaba recibiendo *everolimus* [2,4].

Después de 16 semanas de tratamiento, la mediana de convulsiones mensuales relacionadas con la enfermedad por paciente (el criterio de valoración principal) fue de 26,5 en el grupo de *cannabidiol* frente a 40,3 en el grupo placebo ( $p=0,0009$ ). La proporción de pacientes que responden al tratamiento (es decir, en los que la frecuencia de las convulsiones se redujo al menos en un 50%) fue del 36% en el grupo de *cannabidiol* frente al 22% en el grupo placebo (una diferencia

que no fue estadísticamente significativa). Un paciente no sufrió convulsiones durante el estudio [2,4].

Según el análisis de subgrupo, la proporción de personas que responden al *cannabidiol* fue mayor en los pacientes que estaban recibiendo *clobazam* (47% frente al 20% en el grupo placebo) que en los que no lo recibían (33% frente al 24%). Sin embargo, estos subgrupos no se definieron antes de la aleatorización, lo que le quita solidez a la calidad de la evidencia que aportan estos datos. Ya se había observado un posible aumento de la eficacia del *cannabidiol* cuando se combina con el *clobazam* durante la evaluación inicial del *cannabidiol* en niños con los síndromes de Lennox-Gastaut o Dravet [2,3].

### Más efectos adversos graves al combinar con *cannabidiol*.

Los principales efectos adversos conocidos del *cannabidiol* cuando se usa como antiepiléptico son: trastornos neuropsiquiátricos (incluyendo somnolencia, agresividad e irritabilidad), enzimas hepáticas elevadas, trastornos gastrointestinales (incluyendo diarrea, pérdida del apetito y pérdida de peso), infecciones (incluyendo neumonía e infecciones del tracto urinario) y erupciones cutáneas. El alcohol que se usa como excipiente en la solución para administración oral puede contribuir a los trastornos neuropsiquiátricos, especialmente en niños. A diferencia de otras sustancias presentes en el cannabis, no se ha demostrado que el *cannabidiol* produzca alucinaciones o euforia [3-5].

La evaluación del *cannabidiol* en el complejo de esclerosis tuberosa no reveló ningún efecto adverso desconocido. En el ensayo clínico descrito anteriormente, la proporción de pacientes que experimentaron al menos un evento adverso grave en el grupo de *cannabidiol* fue del 21%, frente al 2,6% en el grupo placebo. Según el informe público de evaluación de la EMA, los eventos adversos graves fueron más frecuentes en los pacientes que recibían *clobazam* que en los que no (no se proveyeron datos cuantitativos) [2].

El *cannabidiol*, al igual que otros antiepilépticos, conlleva un riesgo de numerosas interacciones farmacológicas, sobre todo porque es metabolizado por las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4 del citocromo P450 [3,5].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Jazz Pharmaceuticals, que opera GW Pharmaceuticals en Francia, nos proveyó documentos administrativos y artículos publicados.

### Revisión de la literatura hasta el 17 de junio de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Everolimus for epilepsy associated with tuberous sclerosis complex. Primarily for patients with very troublesome partial seizures” *Prescrire Int* 2018; 27 (199): 288-289.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Epidyolex. EMEA/H/C/004675/ II/0005” 25 February 2021: 115 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Cannabidiol - Epidyolex”. In certain severe forms of childhood epilepsy: an option to consider, but liver function must be monitored” *Prescrire Int* 2020; 29 (218): 205-207.
4. HAS - Commission de la transparence “Avis-Epidyolex” 1 December 2021: 32 pages.
5. EMA “SPC-Epidyolex” 27 January 2022.

### Cambios en las visitas a urgencias por síndrome de hiperémesis por cannabis tras la legalización del cannabis recreativo y su posterior comercialización en Ontario, Canadá (*Changes in emergency department visits for cannabis hyperemesis syndrome following recreational cannabis legalization and subsequent commercialization in Ontario, Canada*)

D.T. Myran, R. Roberts, M. Pugliese, et al

*JAMA Netw Open.* 2022;5(9):e2231937. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.31937

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2796355>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** vómitos, hiperémesis cannábica, efectos adversos del cannabis, legalización del cannabis, ampliación del mercado del cannabis

### Puntos clave

**Pregunta.** ¿Han cambiado las visitas al servicio de urgencias (SU) por síndrome de hiperémesis cannábica tras la legalización del cannabis y su posterior comercialización (es decir, ampliación de tiendas y productos) en el mercado minorista de cannabis en Ontario, Canadá?

**Hallazgos.** En este estudio transversal que incluyó 12.866 visitas a urgencias por hiperémesis cannábica que hicieron 8.140 individuos, las tasas de visitas a urgencias por hiperémesis cannábica se multiplicaron por 13 en 7,5 años. La legalización no se asoció a un aumento de las visitas por hiperémesis cannábica, pero sí lo hizo la ampliación del mercado, que coincidió con la pandemia por covid-19.

**Significado.** Estos hallazgos sugieren que la ampliación de los mercados de cannabis puede impulsar el aumento de las visitas a urgencias por hiperémesis cannábica en Ontario; por lo tanto, los profesionales de la salud deben ser conscientes de los síntomas y el tratamiento de la hiperémesis cannábica.

### Resumen

**Importancia.** La investigación previa sugiere que la legalización del cannabis recreativo se asocia con un aumento en la incidencia de síndrome de hiperémesis por cannabis, pero no está claro cómo la comercialización del cannabis (es decir, el aumento del acceso a las tiendas minoristas, así como una mayor variedad y potencia de los productos de cannabis) se puede asociar con estos cambios.

**Objetivos.** Analizar los cambios en el número y las características de las visitas al servicio de urgencias por hiperémesis cannábica antes y después de la legalización del cannabis en Ontario, Canadá.

**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio transversal repetido utilizó análisis de series temporales interrumpidas para analizar los cambios inmediatos y graduales en el número de visitas a urgencias por hiperémesis cannábica en Ontario, Canadá, durante tres períodos de tiempo: prelegalización (enero de 2014-septiembre de 2018), legalización con restricciones de productos y tiendas minoristas (octubre de 2018-febrero de 2020) y comercialización de nuevos productos y mayor número de

tiendas (marzo de 2020-junio de 2021), coincidiendo con la pandemia por covid-19. Los datos se obtuvieron de bases de datos administrativas de salud que se recopilan de forma rutinaria y están vinculadas. Se incluyó a todas las personas de al menos 15 años que cumplían los requisitos para acogerse a la Cobertura Sanitaria Universal de Ontario. Los datos se analizaron entre marzo y julio de 2022.

**Medidas principales de resultados.** Recuento mensual de visitas a urgencias por hiperémesis cannábica por cápita.

**Resultados.** Durante el estudio, 8.140 individuos hicieron 12.866 visitas a los servicios de urgencia hospitalarios por hiperémesis cannábica. En general, la edad media (DE) fue de 27,4 (10,5) años, 2.834 individuos (34,8%) tenían entre 19 y 24 años, 4.163 (51,5%) eran mujeres, y 1.353 individuos (16,6%) habían hecho una visita a urgencias de salud mental o estuvieron hospitalizados durante los 2 años previos a su primera visita a urgencias por hiperémesis cannábica. Casi el 10% de las visitas (1.135 visitas [8,8%]) acabaron en ingreso hospitalario.

Las tasas mensuales de visitas a urgencias por hiperémesis cannábica aumentaron 13 veces durante los 7,5 años que abarcó el estudio, de 0,26 visitas por cada 100.000 habitantes en enero

de 2014 a 3,43 visitas por cada 100.000 habitantes en junio de 2021. La legalización no se asoció con un cambio inmediato o gradual de las tasas de visitas a urgencias por hiperémesis cannábica; sin embargo, la expansión de la comercialización durante la pandemia por covid-19 se asoció con un aumento inmediato en las tasas de visitas a urgencias por hiperémesis cannábica (razón de tasas de incidencia (1,49; IC del 95%, 1,31-1,70). Durante la comercialización, las tasas de visitas a urgencias por hiperémesis cannábica aumentaron más entre las mujeres (tasa de incidencia, 1,49; IC 95%, 1,16-1,92) y los individuos mayores de la edad legal para la compra de cannabis (p. ej., 19-24 años: tasa de incidencia, 1,60; IC 95%, 1,19-2,16) que en hombres (tasa de incidencia, 1,08; IC 95%, 0,85-1,37) e individuos más jóvenes que la edad legal de compra (tasa de incidencia, 0,78; IC 95%, 0,42-1,45).

**Conclusiones y relevancia.** Este estudio transversal encontró grandes aumentos en el número de visitas a urgencias por hiperémesis cannábica cuando se amplió el mercado del cannabis y se produjo la pandemia por covid-19. El personal de urgencias que trabaja en las regiones donde existen más mercados legales de cannabis debería estar más familiarizado con los síntomas de hiperémesis cannábica.

## Prescripción

### Para reducir la prescripción en cascada

*Therapeutics Initiative #138, noviembre de 2022*

<https://www.ti.ubc.ca/es/2022/11/28/138-reduciendo-la-prescripcion-en-cascada/> [\(de libre acceso en español\)](#)

Caso clínico: una mujer de 70 años es diagnosticada de EPOC, apnea obstructiva del sueño, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, hipertensión, embolia pulmonar previa, insomnio, ansiedad, depresión, deterioro cognitivo leve y laringitis. Toma 14 medicamentos recetados por su médico y 4 suplementos, pero preferiría tomar menos. Su enfermera de atención primaria solicita al farmacéutico clínico una revisión completa de la medicación de la paciente.

### Conclusiones

- Las cascadas de prescripción provocan polimedición y daños evitables.

- Evítelos mediante una prescripción cuidadosa basada en indicaciones y la detección de cascadas de prescripción durante las revisiones de medicamentos. Solicite el apoyo de un farmacéutico experto o una consulta médica cuando sea posible.
- Comience por familiarizarse con las cascadas de prescripción que incluyen el uso de medicamentos comunes en la atención primaria; reduzca la dosis si la desprescripción le parece algo demasiado radical.
- La identificación de una cascada de prescripción es una oportunidad para aprender: utilícela.

### ¿Cuánto tiempo se debería esperar para planear un embarazo después de discontinuar un medicamento?

*Rev Prescrire 2022; 31 (240): 211-212*

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (1)*

**Tags:** evitar la teratogenia, medicamentos y concepción, retinoides, acitretina, adapaleno, alitretinoína, tretinoína, leflunomida, etretinato, ácido fólico

Principios clave para contestar esta pregunta sin confiar solo en el resumen de las características del producto

Los resúmenes de las características del producto) de algunos medicamentos recomiendan que se usen métodos anticonceptivos después de terminar un tratamiento. La duración recomendada

del uso de anticonceptivos varía enormemente y puede llegar hasta los dos años. ¿Cómo se determina y por qué?

**Esperar que el fármaco se elimine del organismo antes de la concepción.** Para evitar exponer a los embriones a un fármaco que podría afectar su desarrollo, es mejor no buscar un embarazo mientras este y cualquiera de sus metabolitos activos sigan estando presentes en el organismo de la madre. Mientras más tarden en desaparecer del organismo, más debería esperar una mujer antes de buscar un embarazo.



Eliminar el 97% de un fármaco tarda cinco semividas plasmáticas, y eliminar el 99%, siete [1]. La mayoría de los fármacos tienen una semivida plasmática de algunas horas y, por tanto, se eliminan del organismo en pocos días [1].

Otros medicamentos se almacenan en el organismo y tardan más en desaparecer. Los retinoides como la *acitretina*, el *adapaleno*, la *alitretinoína* y la *tretinoína* —derivados de la vitamina A de uso oral o tópico— son teratogénicos. Los retinoides y sus metabolitos tienen una semivida plasmática larga (por ejemplo, la del *etretinato* es de aproximadamente 120 días) y permanecen en el tejido adiposo durante dos a tres años (a) [2]. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos durante un mes después de discontinuar la *isotretinoína*, y durante tres años después de discontinuar la *acitretina* [3-5]. Se han informado casos de malformaciones en recién nacidos y fetos que fueron concebidos hasta 45 meses después de discontinuar el *etretinato* [3].

La *leflunomida* y su metabolito principal, la *teriflunomida*, son inmunosupresores. Se eliminan lentamente y permanecen en el plasma hasta dos años, periodo que se corresponde con la duración máxima del uso de anticonceptivos que se recomienda a las mujeres tras discontinuar estos fármacos [6,7].

El antiarrítmico *amiodarona*, que se acumula en varios tejidos, en especial en músculos y grasa, tiene una semivida de eliminación que va de los 20 a los 100 días, dependiendo del paciente. Por lo tanto, en algunos casos, cinco semividas plasmáticas pueden equivaler a un año y medio [8].

El uso de vacunas vivas atenuadas está contraindicado durante el embarazo, debido al riesgo de infección por el patógeno atenuado y la teratogénesis de algunas infecciones, como la rubeola. Las implicadas son las vacunas contra la rubeola, la fiebre amarilla, la tuberculosis y el herpes zóster. En sus resúmenes de las características del producto, se recomienda que las mujeres embarazadas no reciban estas vacunas y eviten quedar embarazadas durante el mes posterior a la vacunación [5,9].

**El momento de tratar cualquier deficiencia en la madre.** La deficiencia de ácido fólico cerca de la concepción aumenta el riesgo de malformaciones, sobre todo de defectos del tubo neural con anencefalia o espina bífida [10]. La *trimetoprima*, un antiinfeccioso, puede provocar deficiencias de ácido fólico. Es teratogénico, y se ha demostrado que aumenta el riesgo de malformaciones, en especial si la madre recibió este tratamiento durante los tres meses previos al embarazo [5,11]. Varios antiepilépticos también tienen efectos antifólicos, incluyendo el *ácido valproico*, la *carbamazepina*, la *lamotrigina* y el *fenobarbital* (sobre todo porque inhibe la dihidrofolato reductasa) [5,10,11]. La anemia ferropénica durante el embarazo, con un nivel de hemoglobina en sangre menor a 9 g/dl, se asocia a un aumento de la mortalidad infantil y materna y a un mayor riesgo de infecciones [12]. La deficiencia de hierro se debe al aumento de la pérdida de hierro (por hemorragias) o por una ingesta insuficiente de hierro (por absorción insuficiente o desnutrición), pero también puede ser causada por medicamentos. Los medicamentos que pueden causar anemia incluyen: los inhibidores de la bomba de protones, que reducen la absorción de hierro y vitamina B12; algunos antiinfecciosos como las cefalosporinas, el *interferón alfa* y los inhibidores de la

proteasa del VIH, que destruyen los eritrocitos; y medicamentos que interfieren con la hemostasis, como los anticoagulantes y algunos antiepilépticos.

Cuando una mujer que podría quedar embarazada está recibiendo o ha dejado de recibir recientemente algún tratamiento que puede causar anemia, es útil medir su nivel de hemoglobina. Y si está planeando quedar embarazada, en algunos casos se deberán usar suplementos de hierro [12,13].

**El momento de eliminar cualquier daño que hayan ocasionado los medicamentos genotóxicos a los gametos.** Una sustancia genotóxica es la que puede afectar a las células de la línea germinal y a las células que derivan de ellas a través de la gametogénesis. Existen tres tipos de medicamentos genotóxicos: los mutágenos son sustancias que pueden inducir cambios en las secuencias del ADN, los aneugenos inducen un cambio en la cantidad de cromosomas en el interior de las células y los clastógenos inducen la ruptura de los cromosomas. Cuando una célula dañada no es reparada ni destruida, permanece en el organismo con sus anomalías [14,15]. En otras palabras, los medicamentos genotóxicos pueden tener efectos irreversibles y transmisibles.

Los cambios genéticos en las células de la línea germinal pueden provocar abortos espontáneos, infertilidad y trastornos congénitos en el feto [14]. Entre 2019 y 2021, las agencias reguladoras de EE UU y Europa publicaron guías para las empresas farmacéuticas y los patrocinadores de ensayos clínicos basándose en la hipótesis de que los gametos son más susceptibles a las modificaciones genómicas cuando están activos durante la meiosis [14,16,17].

En las mujeres, el proceso ovárico del crecimiento, la selección y la maduración de los folículos primarios para producir ovocitos dura aproximadamente seis meses. Si una mujer espera seis meses después de haber discontinuado un tratamiento con un medicamento genotóxico, se habrá eliminado cualquier ovocito afectado. Los aneugenos afectan a los ovocitos durante la meiosis, es decir, durante el último mes de la foliculogénesis [1,14,16,17].

En los hombres, producir espermatozoides y transportarlos al epidídimo tarda aproximadamente tres meses. Cuando un hombre discontinúa un tratamiento con un fármaco genotóxico, después de cinco o siete semividas y un período adicional de tres meses, sus espermatozoides no habrán sido expuestos significativamente al fármaco durante la espermatogénesis [14,16,17].

**Recomendaciones inconsistentes o inexistentes en los resúmenes de las características del producto.** Por lo general, se recomienda a las mujeres y a los hombres que usen métodos anticonceptivos al menos durante tres a seis meses después de discontinuar un tratamiento citotóxico. Estos medicamentos son en su mayoría genotóxicos, mutágenos, clastogénicos o aneugénicos [5,18,19,20].

Estas recomendaciones no se han incluido en el resúmenes de las características del producto RCP de todos los medicamentos citotóxicos, lo que genera inconsistencias. Un ejemplo es la *mitoxantrona*, una antraciclina citotóxica, genotóxica, mutagénica y clastogénica. Tiene una semivida plasmática larga



de aproximadamente 12 días, pero el resúmenes de las características del producto resúmenes de las características del producto recomienda a las mujeres usar métodos anticonceptivos durante solo 4 meses después de discontinuar el tratamiento [5].

La *vinorelbina*, un alcaloide de la vinca, es un citotóxico e inhibidor mitótico. El resúmenes de las características del producto recomienda que las mujeres y los hombres usen métodos anticonceptivos durante tres meses después de haber terminado el tratamiento [5]. Los taxanos son citotóxicos que actúan sobre los microtúbulos fusiformes. Sus resúmenes de las características del producto recomiendan que los hombres usen métodos anticonceptivos durante seis meses después de la última dosis, pero no siempre dicen que las mujeres deberían hacer lo mismo [5].

El *molnupiravir* es un antiviral que se ofrece a algunos adultos con covid-19 en la etapa inicial [21]. Después de la administración oral, el *molnupiravir* se hidroliza rápidamente a N-hidroxicitidina, que tiene la estructura química de un ribonucleósido, como los que constituyen el ácido ribonucleico. Especialistas de la FDA notaron el riesgo de mutagénesis con *molnupiravir*, basándose en los resultados de estudios *in vitro* [21]. En animales, es teratogénico y embriotóxico en dosis más altas que las que se evaluaron en los ensayos clínicos [21,22]. El informe de la evaluación europea sobre las disposiciones para el acceso temprano al *molnupiravir* sugirió que se debería evitar durante el embarazo y que se deberían usar métodos anticonceptivos durante los cuatro días posteriores a la última dosis [21,22].

**a-** A menos que se indique lo contrario, los resúmenes de las características del producto que se mencionan en este artículo corresponden a medicamentos que se comercializaban en Francia a comienzos de 2022.

## Referencias

- Damase-Michel C et al. "D1.2 Core evidence elements for generating medication safety evidence for pregnancy using population-based data" *Conception*. imiconception.eu accessed 17 November 2021: 188 pages.
- Prescrire Rédaction "Acitrétine" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
- Prescrire Rédaction "Rétinoïdes et vitamine A: tératogènes" *Rev Prescrire* 2013; 33 (358): 571.
- Prescrire Editorial Staff "Topical retinoids: contraindicated in pregnant women" *Prescrire Int* 2019; 28 (202): 73.
- ANSM "RCP-Procuta" 15 April 2020 + "RCP-Soriatane" 29 October 2019 + "RCP-Delprim" 12 March 2020 + "RCP-Depakine" 16 December 2021 + "RCP-Novantrone" 5 December 2019 + "RCP-Myfortic" 10 March 2021 + "RCP-Imeth" 16 August 2021 + "RCP-Varilrix" 26 October 2021 + "RCP-Priorix" 9 January 2020 + "RCP-Navelbine" 10 February 2022 + "RCP-Cabazitaxel Teva" 28 February 2022: 13 pages + "RCP-Cordarone" 13 October 2021 + "RCP-BCG AJVaccines" 21 July 2020 + "RCP-Stamaril" 11 January 2021 + "RCP-docetaxel" 17 February 2022: 181 pages.
- Prescrire Rédaction "Léflunomide et térliflunomide" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
- European Commission "SPC-Aubagio" 23 July 2021.
- Prescrire Rédaction "Amiodarone et dronédarone" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
- Prescrire Editorial Staff "Vaccine contraindications during pregnancy" *Prescrire Int* 2003; 12 (65): 105.
- Prescrire Rédaction "Fiche M5. Déficit en acide folique" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
- Prescrire Editorial Staff "Trimethoprim during the 3 months before pregnancy: malformations in children" *Prescrire Int* 2016; 25 (167): 17.
- Prescrire Editorial Staff "Oral treatment of iron-deficiency anaemia in adults" *Prescrire Int* 2016; 25 (174): 216-219.
- Prescrire Rédaction "Fiche E9b. Anémies médicamenteuses" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
- EMA "SWP recommendations on the duration of contraception following the end of treatment with a genotoxic drug" 27 February 2020. www.ema.europa.eu accessed 21 January 2022: 14 pages.
- Christensen K et al. "Basic genetics concepts: chromosomes and cell division" *UpToDate*. www.uptodate.com accessed 31 December 2021: 28 pages.
- US FDA "Oncology pharmaceuticals: reproductive toxicity testing and labeling recommendations. Guidance for industry" May 2019: 13 pages.
- ANSM "Recommandations sur la durée de contraception dans les essais cliniques" updated 9 June 2021. www.ansm.sante.fr: 3 pages.
- AFSSET "Valeurs toxicologiques de référence (VTR)" March 2010: 107 pages.
- Centre de Référence sur les Agents Tératogènes "Grossesse après cancer chez l'homme ou la femme" (updated 2 February 2017) + "Les médicaments dangereux pendant la grossesse" 23 March 2021. www.lecrat.fr: 2 pages.
- CNGOF "Recommandations pour la pratique clinique. Contraception (texte court)" 2018: 44 pages.
- Prescrire Editorial Staff "Molnupiravir and early covid-19 without signs of severe illness: value uncertain, including in unvaccinated patients at risk of exacerbation" *Prescrire Int* 2022; 31 (235): 65-67.
- EMA "Public assessment report. Procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. Use of molnupiravir for the treatment of COVID-19. EMEA/H/A-5(3)/1512" 19 November 2021: 90 pages.

## Deprescripción en cuidados paliativos de pacientes oncológicos (*Deprescribing in palliative cancer care*)

Christel Hedman, Gabriella Frisk, Linda Björkhem-Bergman  
*Life* 2022, 12(5), 613; <https://doi.org/10.3390/life12050613>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** deprescripción; cuidados oncológicos; cuidados paliativos; final de la vida; calidad de vida

### Resumen:

El objetivo de los cuidados paliativos es mantener al paciente con una calidad de vida lo más alta posible a pesar de estar sufriendo una enfermedad potencialmente mortal. Por lo tanto, hay que evaluar los medicamentos prescritos y sopesar el beneficio de cada tratamiento frente a sus posibles efectos secundarios. Debe

darse prioridad a los medicamentos que contribuyen a aliviar los síntomas y a mantener la calidad de vida. Sin embargo, los estudios han demostrado que el tratamiento con fármacos preventivos que pueden no beneficiar al paciente al final de la vida se suelen prescribir muy tarde en la evolución de la enfermedad de los pacientes con cáncer. Sin embargo, saber cómo y cuándo prescribir los fármacos puede resultar difícil. Además, algunos fármacos, como los betabloqueantes, los inhibidores de la bomba de protones, los antidepresivos y la

cortisona, se deben ir reduciendo lentamente para evitar los molestos síntomas de abstinencia. En cambio, otros medicamentos, como las estatinas, los antihipertensivos y las vitaminas, se pueden suspender sin consecuencias.

El objetivo de esta revisión es ofrecer algunos consejos sobre cuándo y cómo interrumpir la medicación al ofrecer cuidados

paliativos a pacientes oncológicos, en base a la evidencia existente y la práctica clínica. La revisión incluye antihipertensivos, estatinas, anticoagulantes, aspirina, antidiabéticos, inhibidores de la bomba de protones, bloqueantes de la histamina-2-, bifosfonatos, denosumab, urológicos, antidepresivos, cortisona, tiroxina y vitaminas.

### Tratamientos dirigidos o personalizados: conceptos y nomenclatura

Fundación Femeba

Folia DOC, 2022 Año XXV; 2

<https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/tratamientos-dirigidos-o-personalizados-conceptos-y-nomenclatura-50586> (de libre acceso en español)

La terapia dirigida, también llamada medicina personalizada o de precisión, se refiere al uso de medicamentos u otras sustancias que tienen como blanco de acción moléculas específicas, bloqueando así su crecimiento o su propagación [1]. La expresión “terapia dirigida”, como traducción castellana del *targeted therapy* inglés, apareció en la literatura médica con su sentido actual a comienzos de la década de 1980, para designar los nuevos tratamientos que se anticipaban como resultado de aplicar la técnica de los anticuerpos monoclonales (AM) al tratamiento de las neoplasias malignas [2]. Los AM son proteínas del sistema inmune que se crean en el laboratorio y que, del mismo modo que los anticuerpos naturales del organismo, reconocen blancos específicos [1]. La extraordinaria especificidad del reconocimiento antígeno-anticuerpo abría la posibilidad de focalizar la acción de los fármacos en las células tumorales, aumentando su eficacia y reduciendo los efectos adversos. Se concretaría así para la Oncología el proyecto de la “bala mágica” que había descrito Paul Ehrlich a principios del siglo XX [3].

La técnica del hibridoma (que le valió el premio Nobel en 1984 a César Milstein, Niels Jerne y Georges Köhler) permitió producir el primer AM en 1975. Para 1986 ya se había aprobado el muromonab, primer AM para uso clínico, dirigido contra el antígeno CD3 de los linfocitos T y utilizado para evitar el rechazo del trasplante renal. Su adopción se vio limitada, sin embargo, por la aparición de efectos adversos mediados por la respuesta inmune del huésped a los anticuerpos de ratón [4]. En las casi cuatro décadas transcurridas desde aquella primera mención de las “terapias dirigidas” su alcance se ha extendido en

diferentes dimensiones. Por un lado, la promesa de obtener AM para las enfermedades oncológicas se ha traducido en varias decenas de nuevos medicamentos antineoplásicos.

Por otra parte, los AM han entrado en muchos otros capítulos de la terapéutica, al punto que es difícil encontrar una especialidad médica donde no se apliquen. Modificando las técnicas de producción se ha logrado “humanizar” los anticuerpos de origen animal para minimizar la respuesta inmunitaria del receptor [4]. Aparecieron además otros fármacos de molécula grande diferentes a los AM, como son las proteínas de fusión y los oligonucleótidos antisentido.

Finalmente, se han desarrollado medicamentos de molécula pequeña, como el imatinib para la leucemia mieloide crónica, que por su especificidad por diferentes enzimas del tipo proteína quinasa han sido incluidos también en la categoría de “terapias dirigidas” [5].

Esta breve revisión de los aspectos básicos de las terapias dirigidas está orientada al médico de atención primaria, quien, aunque rara vez estará en situación de indicar estos tratamientos, los encuentra con frecuencia creciente en sus pacientes y debe convivir con la posibilidad de efectos adversos y de interacciones farmacológicas. Se repararán sus propiedades farmacológicas, su nomenclatura y sus principales áreas de aplicación, dedicando un apartado final a las controversias que genera la autorización por vía acelerada de nuevos fármacos con eficacia cuestionable y el impacto de estos medicamentos de alto costo en el presupuesto sanitario.

### Pruebas moleculares para ofrecer recomendaciones personalizadas de quimioterapia: riesgo de sobretratamiento y de infratratamiento. (*Molecular testing to deliver personalized chemotherapy recommendations: risking over and undertreatment*).

T. Olivier, V. Prasad

*BMC Med* 2022; 20, 392 <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02589-6> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** tratamiento individualizado, tratamiento oncológico, DYNAMIC, oxaliplatino, MammaPrint, quimioterapia adyuvante

#### Resumen

##### Antecedentes

En el contexto del tratamiento adyuvante del cáncer, las estrategias de desescalada tienen el objetivo de omitir o minimizar el tratamiento que se ofrece a los pacientes, sin comprometer los resultados. Históricamente, la elegibilidad para

el tratamiento adyuvante dependía únicamente de las características clínicas y patológicas del tumor. Con el cambio de siglo, a partir de los nuevos conocimientos biológicos, se probaron y, en ocasiones, se aplicaron estrategias de base molecular.

**Texto principal**

Presentamos cómo las estrategias de desescalada de base molecular pueden resultar, paradójicamente, en un sobretatamiento. Esto puede ocurrir cuando se prueba un enfoque novedoso en lugar del tratamiento estándar, y puede no producir los mismos resultados cuando se aplica además de la práctica habitual.

En el ensayo DYNAMIC, se comparó la decisión sobre la quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon en estadio II utilizando un enfoque basado en el ADN tumoral circulante (ADNtc) con el tratamiento estándar. Demostramos que esto puede ocasionar que más pacientes reciban quimioterapia basada en oxaliplatino, y puede exponer a una proporción similar de pacientes a la quimioterapia si se aplica la estrategia novedosa además de la práctica habitual.

El otro posible riesgo es el infratratamiento. Proporcionamos un ejemplo de cáncer de mama precoz, donde la decisión de usar quimioterapia adyuvante se basó en la firma de la expresión génica MammaPrint que puede aportar resultados inferiores en comparación con la estrategia clínico-patológica. Esto también puede ocurrir cuando los diseños de no inferioridad tienen márgenes amplios.

Entre las soluciones, se debe reconocer que, en la práctica clínica, las características clínico-patológicas, como el T4 en el cáncer de colon, no se pueden abandonar y no se deben sustituir por estrategias novedosas. Por lo tanto, las estrategias novedosas deben probarse además de la atención estándar, y no en lugar de ella. En segundo lugar, los ensayos de desescalada deben centrarse en los entornos en los que hay un acuerdo generalizado sobre el estándar de atención. Esto evitaría el riesgo de probar la no inferioridad frente a una terapia ineficaz, lo que garantiza éxitos sin aportar datos informativos.

**Conclusión.** El mero hecho de que una prueba molecular sea racional no significa que pueda mejorar los resultados en los pacientes. Aquí destacamos cómo las estrategias basadas en pruebas moleculares pueden dar lugar a un sobretatamiento o a un infratratamiento. En un campo de la medicina en rápida evolución, en el que los avances tecnológicos pueden ser transformadores, nuestro artículo pone de relieve los escollos científicos que hay que tener en cuenta a la hora de plantearse la realización de ensayos de este tipo o antes de aplicar estrategias novedosas en la práctica diaria.

**Gestión del riesgo de conflictos de interés en los comités de elaboración de guías**

*(Managing risk from conflicts of interest in guideline development committees)*

L. Parker, L. Bero

BMJ 2022; 379 :e072252 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072252> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** guías clínicas, conflictos de interés, medicina basada en la evidencia, riesgo de conflicto de interés, mitigar el riesgo de conflictos de interés, eliminar el riesgo de conflictos de interés

**Mensajes clave**

- El riesgo de tomar decisiones sesgadas por un conflicto de interés depende del contexto y de la naturaleza y el alcance del conflicto.
- La revelación de los conflictos de interés por parte de los miembros del comité que elaborará las guías no es suficiente para reducir el riesgo de que se tomen decisiones sesgadas.
- Los conflictos de interés se deben clasificar según su riesgo de influir en las decisiones de una guía específica y deben tomarse las medidas adecuadas para mitigar ese riesgo.
- Las estrategias para reducir el riesgo incluyen eliminar los conflictos, recusar a los miembros del comité de decisiones específicas y excluir a las personas en conflicto de los puestos de toma de decisiones.

Aplicar el enfoque de gestión basada en el riesgo requiere tiempo (y la evaluación de los conflictos de interés a menudo se debe realizar dentro de unos plazos estrictos) y, a veces dinero. Por ejemplo, algunas organizaciones pueden requerir que un asesor de conflictos de interés o comité de expertos identifique, califique y gestione los conflictos. Una política de gobierno debe establecer quién es responsable de supervisar la identificación y gestión de los conflictos de interés. Lo ideal sería que el proceso

de revisión de los intereses y la matriz de riesgos se pusieran a disposición del público. Las publicaciones de guías deben incluir la política utilizada para gestionar los conflictos de interés.

La gestión de los conflictos de interés mediante un modelo basado en el riesgo que sea específico para la guía resulta en un proceso transparente que se puede aplicar equitativamente a todos los posibles miembros del comité. Ir más allá de la divulgación y adoptar métodos activos y predefinidos de eliminación o gestión de conflictos de interés para reducir el sesgo garantizará que las guías se basen en la mejor evidencia disponible y no en intereses comerciales.

"Lisa Parker y Lisa Bero presentan un modelo de gestión de riesgos que se basa no sólo en datos empíricos, sino en la experiencia personal de "gestionar" los conflictos de interés en diversos entornos. Con frecuencia se pierde el matiz de abordar las revelaciones imperfectas e incompletas que recibimos, el contexto del conflicto de interés etc. Las personas que tienen una visión equivocada de lo que son los conflictos de interés y tienden a ver conflictos donde no los hay se esfuerzan por expulsar de los comités a las personas a las personas que no están de acuerdo con ellas utilizando las "reglas" de los conflictos de interés.

El artículo describe el caso de un miembro de un comité cuyo único conflicto era tener un hijo adolescente que trabajaba en una cadena de panaderías los fines de semana. Una persona con visión equivocada argumentaba que debía salir del comité debido a su "vínculo con la industria". Los conflictos de interés se

utilizan como pista falsa para eliminar a personas que son realmente expertas. Los autores creen que lo ideal sería eliminar

los conflictos de interés y, si no, gestionar los conflictos eficazmente, pero les molesta ver cómo se pervierte el sistema".

### Manejo de eventos adversos en unidades de Neonatología en América: una revisión de la literatura

Sergio Jara-Rosales, Loreto Calderón, Camila Ávila-Flores, Francisca Calderón-Bermúdez, Gabriela Rodríguez-Fuentes, Constanza Romero-Sepúlveda

Mat.Actual [Internet]. 9 de noviembre de 2022

<https://revistas.uv.cl/index.php/matroneria/article/view/3371>

#### Resumen

**Introducción:** Los eventos adversos (EA) son un acontecimiento imprevisto no intencional que causa daño a los pacientes. En neonatología, existe mayor prevalencia de EA debido a la fragilidad de los pacientes.

**Objetivo:** Analizar la literatura científica publicada entre los años 2011-2021 sobre el manejo de los EA en servicios de Neonatología en América.

**Metodología:** Revisión bibliográfica. Bases de datos: PUBMED, EBSCO, Google Scholar y Scielo. Descriptores DeCS: "Administración de la Seguridad", "Neonatología", "Prevención y Control", "Errores Médicos", "Seguridad del Paciente", "Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales" en español, inglés y portugués. Operadores booleanos: "AND" y "OR". Lectura crítica considerando criterios de inclusión: artículos sobre tipos,

control y manejo de EA en neonatología; Se seleccionaron 18 artículos: 14 de EE UU y 4 de Brasil.

**Resultados:** Los EA más frecuentes son: mal almacenamiento, mala técnica de administración, dilución errónea y error en la prescripción de medicamentos. Las causas más frecuentes de los EA son: carga laboral y estrés. Estrategias de prevención: buena higiene y asepsia, uso correcto de EPP, adecuada dotación de personal, tecnología de códigos de barra para control de medicamentos, liderazgo, trabajo en equipo, comunicación, capacitación y educación al personal de salud. Una correcta notificación permite detectar y monitorear los EA, lo cual perfecciona su manejo.

**Discusión/Conclusión:** Con sistemas de notificación y protocolos adecuados el manejo de los EA es más eficaz disminuyendo la probabilidad de daño a los recién nacidos.

### Una revolución se tambalea: ¿Sobrevivirá el hospital "libre de medicamentos" de Noruega?

Robert Whitaker

Loco en América, 11 de enero de 2023

<https://www.madinamerica.com/2023/01/medication-free-treatment-norway/> (libre acceso en español)

La política y la psiquiatría convencional pueden cerrar el centro de recuperación de Lake Hurdal

En diciembre de 2019, escribimos sobre el Centro de Recuperación Hurdalsjøen, que es un hospital psiquiátrico privado ubicado a unos cuarenta minutos al norte de Oslo, a orillas del impresionante lago Hurdal. El hospital fue creado por

su director, Ole Andreas Underland, para brindar atención "sin medicamentos" a aquellos que querían dicho tratamiento o que querían disminuir sus medicamentos psiquiátricos.

En esta entrevista, hablo nuevamente con Ole Andreas para comprender tanto el éxito de este enfoque pionero como por qué este éxito podría ver su futuro amenazado.

### La causa de la depresión probablemente no sea un desequilibrio químico en el cerebro, según un nuevo estudio

(*Depression is probably not caused by a chemical imbalance in the brain – new study*)

Joanna Moncrieff, Mark Horowitz

The Conversation, 20 de julio de 2022

<https://theconversation.com/depression-is-probably-not-caused-by-a-chemical-imbalance-in-the-brain-new-study-186672>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** serotonina, serotoninérgicos, industria farmacéutica, depresión, receptores de la serotonina,

Durante tres décadas, se ha inundado a la gente con información que sugiere que la causa de la depresión es un "desequilibrio químico" en el cerebro - a saber, un desequilibrio de una sustancia química del cerebro llamada serotonina. Sin embargo, nuestra última revisión de la investigación [1] muestra que la evidencia existente no apoya esta teoría.

Aunque la teoría de que la depresión se relaciona con la serotonina se propuso por primera vez en la década de 1960, la

industria farmacéutica no la empezó a promover ampliamente hasta la década de 1990, como parte de sus esfuerzos por comercializar una nueva gama de antidepresivos, conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o ISRS. La idea también fue respaldada por instituciones oficiales como la Asociación Americana de Psiquiatría, que sigue diciendo al público que "las diferencias en ciertas sustancias químicas del cerebro pueden contribuir a los síntomas de la depresión".

Innumerables médicos han repetido el mensaje en todo el mundo, en sus consultas privadas y en los medios de comunicación. La



gente aceptó lo que le decían. Y muchos empezaron a tomar antidepresivos porque creían que tenían algo mal en el cerebro que se corregiría tomando un antidepresivo. Durante este impulso promocional, el consumo de antidepresivos aumentó de forma espectacular, y ahora por ejemplo se recetan a uno de cada seis adultos en Inglaterra [2].

Durante mucho tiempo, ciertos académicos [3], incluyendo algunos psiquiatras destacados [4], han sugerido que no hay pruebas satisfactorias que apoyen la idea de que la depresión es el resultado de niveles de serotonina anormalmente bajos o de serotonina inactiva. Otros siguen respaldando la teoría [5]. Hasta ahora, sin embargo, no ha habido ninguna revisión exhaustiva de la investigación sobre la serotonina y la depresión que permita llegar a conclusiones firmes en uno u otro sentido.

A primera vista, el hecho de que los antidepresivos tipo ISRS actúen sobre el sistema de la serotonina parece apoyar la teoría serotoninérgica de la depresión. Los ISRS aumentan temporalmente la disponibilidad de serotonina en el cerebro, pero esto no implica necesariamente que el efecto contrario cause la depresión.

Hay otras explicaciones para entender el efecto de los antidepresivos. De hecho, los ensayos con fármacos demuestran que, en el tratamiento de la depresión, los antidepresivos apenas se distinguen de un placebo (pastilla ficticia) [6]. Además, los antidepresivos parecen tener un efecto generalizado de adormecimiento de las emociones que puede influir en el estado de ánimo de las personas [7], aunque no sabemos cómo se produce este efecto, ni mucho sobre él.

### **Primera revisión exhaustiva**

Desde la década de 1990 se han realizado numerosas investigaciones sobre el sistema de la serotonina, pero hasta ahora no se habían recopilado de forma sistemática. Realizamos una revisión "paraguas" [1] que consistió en identificar y cotejar sistemáticamente las perspectivas generales sobre la evidencia de cada una de las principales áreas de investigación relacionadas con la serotonina y la depresión. Aunque en el pasado se han realizado revisiones sistemáticas de áreas individuales, ninguna ha combinado la evidencia de todas las áreas con este enfoque.

Un área de investigación que incluimos fue la que comparaba los niveles de serotonina y los productos en los que se descompone en la sangre o el líquido cefalorraquídeo. En general, esta investigación no mostró diferencias entre las personas con depresión y las que no la padecían.

Otra área de investigación se ha centrado en los receptores de serotonina, que son proteínas situadas en los extremos de los nervios a los que se une la serotonina, y que pueden transmitir o inhibir los efectos de la serotonina. La investigación sobre el receptor de serotonina que se ha investigado con mayor frecuencia sugirió que no había diferencia entre las personas con depresión y las personas sin depresión, o que la actividad de la serotonina estaba realmente magnificada en las personas con depresión - lo contrario de lo que predecía la teoría de la serotonina.

Las investigaciones sobre el "transportador" de serotonina, es decir, la proteína que ayuda a terminar el efecto de la serotonina

(ésta es la proteína sobre la que actúan los ISRS), también sugirieron que, en todo caso, había una mayor actividad de la serotonina en las personas con depresión. Sin embargo, estos resultados se pueden explicar por el hecho de que muchos de los participantes en estos estudios habían utilizado o estaban utilizando antidepresivos.

También analizamos las investigaciones que exploraban si se puede inducir la depresión en voluntarios disminuyendo artificialmente los niveles de serotonina [8]. Dos revisiones sistemáticas realizadas en 2006 [9] y 2007 [10], y una muestra de los diez estudios más recientes (en el momento en que se realizó la investigación actual) descubrieron que disminuir la serotonina no producía depresión en cientos de voluntarios sanos. Una de las revisiones mostró pruebas muy débiles de tener efecto en un pequeño subgrupo de personas con antecedentes familiares de depresión, pero esto sólo involucró a 75 participantes.

Estudios muy amplios en los que participaron decenas de miles de pacientes analizaron la variación genética, incluyendo el gen que contiene las instrucciones para fabricar el transportador de serotonina. No encontraron diferencias en la frecuencia de diferencias en este gen entre las personas con depresión y los controles sanos.

Aunque un famoso estudio inicial [11] halló una relación entre el gen transportador de serotonina y los acontecimientos vitales estresantes, estudios más amplios y completos sugieren que no existe tal relación. Sin embargo, los acontecimientos vitales estresantes en sí mismos ejercían un fuerte efecto sobre el riesgo posterior de desarrollar depresión.

Algunos de los estudios incluidos en nuestra revisión, que inscribieron a personas que tomaban o habían tomado anteriormente antidepresivos aportaron evidencia de que los antidepresivos pueden realmente disminuir la concentración o la actividad de la serotonina.

### **La evidencia no apoya esta teoría**

La teoría de la serotonina en la depresión ha sido una de las teorías biológicas más influyentes y ampliamente investigadas sobre los orígenes de la depresión. Nuestro estudio demuestra que este punto de vista no está respaldado por la evidencia científica. También cuestiona las bases científicas para usar antidepresivos.

Se supone que la mayoría de los antidepresivos disponibles actúan sobre la serotonina. Algunos también afectan a la noradrenalina. Pero los expertos coinciden en que las pruebas que implican a la noradrenalina en la depresión son más débiles que las de la serotonina [12].

No existe ningún otro mecanismo farmacológico aceptado que explique el efecto de los antidepresivos en la depresión. Si los antidepresivos ejercen sus efectos como placebos, o adormeciendo las emociones, entonces no está claro que hagan más bien que mal.

Aunque considerar la depresión como un trastorno biológico puede parecer que reduciría el estigma, de hecho, las investigaciones han demostrado lo contrario, y también que las personas que creen que su propia depresión se debe a un

desequilibrio químico son más pesimistas sobre sus posibilidades de recuperación.

Es importante que la gente sepa que la idea de que la depresión se debe a un "desequilibrio químico" es hipotética. Y desconocemos el efecto que tiene en el cerebro la elevación temporal de la serotonina u otros cambios bioquímicos producidos por los antidepresivos. Concluimos que es imposible afirmar que tomar antidepresivos ISRS merezca la pena, o incluso que sea completamente seguro.

Si está tomando antidepresivos, es muy importante que no deje de hacerlo sin hablar antes con su médico. Pero la gente necesita toda esta información para tomar decisiones informadas sobre si tomar o no estos fármacos.

### Referencia

1. Moncrieff, J., Cooper, R.E., Stockmann, T. et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
2. Marsden J, White M, Annand F, Burkinshaw P, Carville S, Eastwood B, Kelleher M, Knight J, O'Connor R, Tran A, Willey P, Greaves F, Taylor S. Medicines associated with dependence or withdrawal: a mixed-methods public health review and national database study in England. *Lancet Psychiatry*. 2019 Nov;6(11):935-950. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30331-1. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31588045; PMCID: PMC7029276.
3. Lacasse JR, Leo J (2005) Serotonin and Depression: A Disconnect between the Advertisements and the Scientific Literature. *PLoS Med* 2(12): e392. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020392>
4. Pies, RW. Psychiatry's New Brain-Mind and the Legend of the "Chemical Imbalance". *Psychiatry Times*, 11 de julio de 2011 <https://www.psychiatrytimes.com/view/psychiatrys-new-brain-mind-and-legend-chemical-imbalance>
5. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry*. 2017 May;4(5):409-418. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30015-9. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28153641; PMCID: PMC5410405.
6. Jakobsen JC, Gluud C, Kirsch I Should antidepressants be used for major depressive disorder? *BMJ Evidence-Based Medicine* 2020;25:130.
7. Sansone RA, Sansone LA. SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry (Edgmont)*. 2010 Oct;7(10):14-8. PMID: 21103140; PMCID: PMC2989833.
8. Young SN. Acute tryptophan depletion in humans: a review of theoretical, practical and ethical aspects. *J Psychiatry Neurosci*. 2013 Sep;38(5):294-305. doi: 10.1503/jpn.120209. PMID: 23428157; PMCID: PMC3756112.
9. Fusar-Poli P, Allen P, McGuire P, Placentino A, Cortesi M, Perez J. Neuroimaging and electrophysiological studies of the effects of acute tryptophan depletion: a systematic review of the literature. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Oct;188(2):131-43. doi: 10.1007/s00213-006-0493-1. Epub 2006 Aug 17. PMID: 16915379.
10. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*. 2007 Apr;12(4):331-59. doi: 10.1038/sj.mp.4001949. Epub 2007 Jan 16. PMID: 17389902.
11. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003 Jul 18;301(5631):386-9. doi: 10.1126/science.1083968. PMID: 12869766.
12. Cowen, Phil. 'Neuroendocrine and Neurochemical Processes in Depression' in Robert J. DeRubeis, and Daniel R. Strunk (eds) *The Oxford Handbook of Mood Disorders*, Oxford Library of Psychology 2017; <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199973965.013.17>.

### Desmesura y equívoco en los artículos sobre las propiedades terapéuticas de los psicodélicos.

Emilio Pol Yanguas

*Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (1)*

**Tags: sustancias psicodislépticas, psilocibina, ketamina, esketamina, industria farmacéutica, capital de riesgo, promoción de psicodélicos, inversión en negocio de psicodélicos**

En un reciente artículo publicado en *JAMA-Psychiatry* (*Yaden DB, Potash JB, Griffiths RR. Preparing for the Bursting of the Psychedelic Hype Bubble. JAMA Psychiatry. 2022 Oct 1;79(10):943-944. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2546. PMID: 36044208.*), los Drs. Yaden, Potash y Griffiths de la escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins han llamado la atención sobre la plétora de artículos de prensa especializada y generalista referentes al uso terapéutico de sustancias psicodislépticas. Las repercusiones sobre la salud humana del uso de psicodislépticos o psicodélicos son objeto de la atención mediática periódicamente, oscilando desde posiciones extremadamente negativas sobre sus riesgos hasta un exacerbado optimismo acerca de sus posibilidades terapéuticas.

En los últimos años estas sustancias: psilocibina, ketamina, esketamina, se han presentado como una cura milagrosa, que en absoluto se corresponde con los resultados de las investigaciones rigurosamente evaluadas. Las industrias mediáticas y psicofarmacéuticas estimulan esta visión, y pretenden lograr inversiones y beneficios millonarios. Los riesgos del uso de

psicodélicos están bien establecidos. Además, aunque algunos sujetos parecen beneficiarse de las experiencias místicas que son capaces de inducir, se requiere más investigación para caracterizar el potencial terapéutico de estas sustancias. El uso inadecuado de estas sustancias puede frenar su investigación, como ya ocurrió anteriormente en la década de los 70 del siglo pasado. Los autores reclaman que la comunidad científica sea rigurosa y prudente al comunicar sus hallazgos, y desenmascaren aquellas afirmaciones sobre sus efectos que no se sostienen con los datos disponibles.

Por otra parte, los Drs. Wexler y Sisti, del departamento de ética médica y políticas de salud de la escuela de medicina de la universidad de Pensilvania, en otro artículo (*A. Wexler, D. Sisti: Brain Wellness "Spas"-Anticipating the Off-label Promotion of Psychedelics. JAMA Psychiatry. 2022 Aug 1;79(8):748-749. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1619. PMID: 35767292; PMCID: PMC9357212.*), advierten sobre el peligro que representa la promoción del uso de los psicodislépticos para condiciones para las cuales se carece de evidencia médica, por parte de sanadores contraculturales o de promotores de medicina alternativa que podrían carecer de formación adecuada, especialmente cuando concurren condiciones graves. La publicidad para usos que no se sustentan en la evidencia suele resultar engañosa, representa un



abuso de la vulnerabilidad de muchas personas, a quienes además puede ocasionar gastos considerables de su propio bolsillo.

La proliferación de clínicas que promocionan ketamina con propósitos tan confusos como “bienestar mental”, “exploración interna”, “auto conocimiento”, “mejoría mental”, dan cuenta de este riesgo. Otro motivo de preocupación es que estas clínicas, al igual que emplean estos productos para indicaciones no autorizadas, también podrían ignorar las recomendaciones sobre la dosis o no adherirse a las estrategias de evaluación y prevención de riesgos aprobadas por la FDA, lo que dificultaría el estudio científico de los beneficios terapéuticos y de los riesgos de estas sustancias, que además requieren de la concurrencia a sesiones de psicoterapia llevadas a cabo por personal super especializado antes, durante y después de la experiencia psicodélica, lo que las diferencia de los psicofármacos.

Los autores señalan el papel de la FDA en regular la publicidad de medicamentos que patrocinan sus fabricantes, que les prohíbe hacer promoción para usos no aprobados; y la capacidad de las organizaciones médicas para controlar la prescripción irracional por parte de sus afiliados, así como para luchar contra el intrusismo y las afirmaciones engañosas sobre terapias. Mencionan como digna de consideración la creación de una sección de servicios de psilocibina en Oregón, que prevé la concesión de licencias para la provisión de terapia psicodélica, con el prerrequisito de tener una formación mínima y someterse a seguimiento de resultados.

Los Drs Phelps Shah y J.A.Lieberman, del centro médico de la universidad de Columbia, ponen de relieve la magnitud del interés financiero en el mercado de los psicodélicos, cifrado en muchos miles de millones de dólares (*The rapid rise in investment in psychedelics—cart before the horse. JAMA Psychiatry. 2022;79(3):189–190. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.3972*). Los autores alertan que estos intereses están condicionando la capacidad de la investigación médica para evaluar el papel terapéutico de las sustancias psicodélicas. Consideran que la situación actual es producto de una coincidencia de circunstancias estimulantes que se refuerzan mutuamente, entre las que señala la percepción que tiene la población de que se requieren remedios eficaces para los problemas de salud mental, la avidez de los inversores privados de recibir beneficios económicos y que esperan que los psicodélicos alcancen grandes ventas, y la tendencia en las políticas públicas de descriminalizar el uso de psicodélicos.

Dada la necesidad de garantizar el retorno de beneficios a los inversores, las compañías que investigan psicodélicos se orientan a la obtención de patentes y tratan de responder a huecos de mercado, lo que puede dificultar la generalización de sus resultados. Estas compañías suelen realizar sus investigaciones en los centros médicos universitarios que financian. Esto, junto con la escasez de financiación pública, puede sesgar la investigación sobre los usos clínicos de los psicodélicos desde etapas tempranas, comprometiendo sus resultados.

A continuación, traducimos algunos de los párrafos más importantes de estos artículos:

**1. D.B. Yaden, J.B. Potash, R.R.Griffiths. Preparándose para la explosión de la exagerada burbuja psicodélica** (Preparing for the Bursting of the Psychedelic Hype Bubble). *JAMA Psychiatry.* 2022 oct 1;79(10):943-944. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2546. PMID: 36044208. <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2795948>

La investigación psicodélica parece estar atrapada en una exagerada burbuja, fundamentalmente debido a los intereses de los medios de comunicación y de la industria psicofarmacéutica. Consideramos que sería beneficioso para la investigación psicodélica que esta burbuja fuera sistemáticamente desinflada por investigadores y clínicos, utilizando buenas prácticas de comunicación científica.

El término “burbuja” se aplica generalmente a algo que ha sido sobrevalorado en la percepción popular. Respecto al término psicodélico, los titulares han pasado de presentar una visión alarmista extremadamente negativa de las sustancias (entre aproximadamente los años 1960 a los 2000) a reconocer su potencial positivo (desde el 2006 hasta ahora). Sin embargo, en los últimos años, un perturbador elevado número de artículos han promocionado a los psicodélicos como una cura o un fármaco milagroso, y han mencionado que la inversión en psicodélicos podría alcanzar miles de millones de dólares.

#### Estado de la evidencia

Cuando se trata de los psicodélicos, los datos científicos parecen probar que los superentusiastas y los superescépticos están igualmente equivocados. Los superentusiastas están equivocados al creer que los psicodélicos no conllevan riesgos, porque estos riesgos están bien establecidos [1]. El potencial terapéutico de los psicodélicos es real, pero menos impresionante de lo esperado, como ha mostrado un ensayo reciente que comparó psilocibina con el patrón oro en el tratamiento de la depresión [2]. Por otro lado, los escépticos están equivocados al pensar que los efectos subjetivos a corto plazo de los psicodélicos consisten en estados de delirium de tipo psicótico, hallazgos bien replicados han mostrado que estos efectos pueden ser desafiantes pero positivos y muy significativos, y los efectos favorables persisten en muchas personas [3,4]. Por último, el potencial terapéutico de los psicodélicos no es meramente hipotético, sino que se sustenta en los resultados de varios ensayos clínicos [2,5-7].

#### El ciclo de la burbuja

Aunque el futuro es desconocido, el ciclo de la burbuja de Gartner ofrece una imagen de que podemos razonablemente pronosticar sobre la percepción pública de los psicodélicos. El ciclo empieza cuando surge una nueva y prometedora tecnología que atrae sustancial atención. Después el pico hay un descenso igualmente rápido durante el cual las expectativas infladas se desvanecen. Los reportajes de prensa antes abiertamente positivos pueden volverse abiertamente negativos. Después de alcanzar niveles mínimos, pueden comenzar a aparecer evaluaciones bien calibradas del estado de la evidencia. Finalmente, el proceso alcanza una meseta en la que esperamos que se asiente el campo de los psicodélicos, porque este es el contexto social en el que florece la investigación rigurosa y su aplicación razonable en la clínica de forma más efectiva.

También conviene recordar que los tratamientos psicodélicos presentan riesgos reales similares a los de prácticamente cualquier tratamiento eficaz. Estos riesgos aumentan en entornos recreativos e incluyen estados de confusión, potencial de abuso y precipitación de problemas psiquiátricos duraderos, especialmente en personas con vulnerabilidades preexistentes (por ejemplo, trastornos psicóticos). Desgraciadamente, es una cuestión de cuándo, y no de si, un paciente o participante sufrirá daños, y debemos hacer todo lo posible para evitar tales tragedias. Sin embargo, aunque desafortunadamente algunas personas resultan perjudicadas por tratamientos eficaces, la visibilidad del uso de psicodélicos significa que esos casos serán ampliamente difundidos, y con frecuencia sin explicar cómo los ensayos clínicos contribuyen al progreso científico.

### Obligación ética de la comunicación científica

Independientemente de cómo cambie la percepción pública de los psicodélicos, investigadores y clínicos tienen la obligación de contrarrestar las declaraciones extremas cuando las detecten. Titulares que caen en la categoría de superentusiastas (por ejemplo: medicamentos maravillosos) o superescépticos (por ejemplo: locura) deben discutirse abiertamente.

Las afirmaciones exageradas caen en 2 categorías principales: clínicas y sociales. Clínicamente, los psicodélicos no son una cura para los trastornos mentales. No hemos encontrado evidencia que sustente esta afirmación, y aumenta el riesgo de inflar las expectativas de los pacientes. Dicho esto, hay que estar vigilantes por si aparecen afirmaciones negativas extremas que es probable que estén a punto de surgir. Después de todo, tenemos razones basadas en evidencia para creer que los psicodélicos podrían ser promisorios para tratar los trastornos mentales, aumentar el bienestar, y permiten avanzar en el estudio de los procesos psicológicos y neurobiológicos [2-7, 9, 10].

### Conclusiones

Los investigadores deben estudiar los mecanismos de acción que puedan iluminar los fundamentos biológicos y los procesos psicoterapéuticos responsables del efecto terapéutico de los psicodélicos. Estos estudios pueden ayudar a depurar las aproximaciones terapéuticas y ayudar a identificar mejor sus dianas. Como científicos y clínicos tenemos el mandato ético de discutir las afirmaciones que no se sostengan por la evidencia disponible. Alentamos a nuestros colegas a ayudar a deflactar la inflada burbuja psicodélica para poder continuar con el arduo trabajo de determinar más precisamente los riesgos y beneficios de los psicodélicos.

### Referencias

1. Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, et al. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol*. 2016;30(12):1268-1278. doi:10.1177/0269881116662634
2. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1402-1411. doi:10.1056/NEJMoa2032994 ;
3. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;187(3):268-283. doi:10.1007/s00213-006-0457-5
4. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;218(4):649-665. doi:10.1007/s00213-011-2358-5

5. Davis AK, Barrett FS, May DG, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):481-489. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3285 ;
6. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30(12):1181-1197. doi:10.1177/0269881116675513 ;
7. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT2AR agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol*. 2014;28(11):983-992. doi:10.1177/0269881114548296
8. Siff S. *Acid Hype: American News Media and the Psychedelic Experience*. University of Illinois Press; 2015. doi:10.5406/illinois/9780252039195.001.0001
9. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, et al; Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research. Psychedelic and psychedelic-assisted psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 2020;177(5):391-410. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19010035 ;
10. Smigielski L, Kometer M, Scheidegger M, Krähenmann R, Huber T, Vollenweider FX. Characterization and prediction of acute and sustained response to psychedelic psilocybin in a mindfulness group retreat. *Sci Rep*. 2019;9(1):14914. doi:10.1038/s41598-019-50612-3

Un argumento único para todos. Comentario (31 de agosto de 2022)

S. Cercy

Para estar seguro, no tengo ningún interés en esta pelea psicodélica. Mi crítica a la posición del Dr. Griffiths y sus colegas es que se apoyan solo en la historia, el llamado Gartner Hype Cycle, para alertar sobre un supuesto camino a seguir en esta línea de investigación. Presentan exactamente cero evidencia de que inevitablemente se va a volver a presentar el mismo ciclo, como claramente sugieren. En el caso de las analogías a las que se refieren, las burbujas económicas, hubo señales de advertencia que fueron ignoradas por muchos antes de que "estallaran". Desafortunadamente, la analogía es una forma débil de argumentación. La percepción pública y la cobertura de los ensayos clínicos por los medios de comunicación están fuera del control de los investigadores que los llevan a cabo, pero ningún científico creíble ha afirmado que los psicodélicos son una panacea. El escepticismo debe gobernar. Sin embargo, las advertencias emitidas por los autores son infundadas.

2. A. Wexler, D. Sisti. **Balnearios para el bienestar del cerebro – anticipando la promoción de psicodélicos para indicaciones no autorizadas**. *Brain Wellness "Spas"-Anticipating the Off-label Promotion of Psychedelics*. *JAMA Psychiatry*. 1 de agosto de 2022; 79(8):748-749. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1619. PMID: 35767292; PMCID: PMC9357212. <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2793902>

Los fármacos psicodélicos han reemergido como prometedores coadyuvantes a la psicoterapia en una variedad de problemas de salud mental. Recientes estudios clínicos de fase 3 indican que la 3,4-metoxinelenidioximetamfetamina (MDMA) es eficaz y es bien tolerada cuando se utiliza en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático [1]. En estudios fase 2, la psilocibina – que se encuentra naturalmente en unos hongos – parece ser eficaz en el tratamiento de la depresión. La FDA ha designado a ambos como tratamientos innovadores, acelerando su aprobación [2]. Ha surgido interés comercial, y docenas de compañías están

invirtiendo en el desarrollo de sustancias psicodélicas, cuyo valor en el mercado se estima que alcanzará los varios miles de millones de dólares [3].

Siempre y cuando los psicodélicos sean aprobados por la FDA, es casi seguro que se utilizarán no solo para sus indicaciones aprobadas, sino también para usos no indicados en las fichas técnicas aprobadas. La influencia de los sanadores contraculturales y espirituales puede también promover estos usos no aprobados o alternativos dentro del contexto médico. En este artículo, sin embargo, sacamos a la luz preocupaciones sobre problemas éticos y legales relacionados con la promoción al público y la publicidad de psicodélicos para indicaciones no aprobadas.

Cualquier aprobación de tratamientos psicodélicos se producirá con el trasfondo de florecientes clínicas privadas de neuroterapias y bienestar cerebral que promueven el uso de medicamentos psiquiátricos y dispositivos médicos fuera de las condiciones autorizadas [4]. Por ejemplo, en EE UU hay más de 100 clínicas que anuncian el uso de la estimulación magnética transcraneal para indicaciones no aprobadas, algunas de las indicaciones anunciadas se apoyan en evidencia débil [5]. Cientos de clínicas ofrecen neuroterapias carentes de una base sólida de evidencia, tales como neuroretroalimentación, tanto para indicaciones clínicas como para “mejoría cognitiva” [6]. Es más, algunas clínicas promueven el uso no aprobado de ketamina para una variedad de indicaciones clínicas, así como para “el bienestar” y la “exploración interna” [7, 8]. Muchas de estas mismas clínicas se han preparado para comenzar a ofrecer psicodélicos, siempre y cuando obtengan la aprobación de la FDA [7].

Anticipamos tres importantes problemas éticos que podrían surgir con la aprobación de MDMA y/o psilocibina. Primero, la historia ha mostrado que las clínicas probablemente quieran aumentar el uso de estas sustancias y anuncien que los psicodélicos pueden tratar ciertas indicaciones de forma efectiva, incluso en ausencia de evidencia científica. Estas afirmaciones pueden ser engañosas para los pacientes, lo cual es especialmente preocupante desde el punto de vista ético cuando se trata de personas vulnerables que pueden tener que pagar cantidades significativas de su propio bolsillo.

Segundo, aunque los médicos pueden legalmente ofrecer productos para tratar problemas no indicados en la ficha técnica, la administración ética de un tratamiento requiere que los profesionales de la salud sean competentes, más allá de las credenciales de rigor. Los médicos sin entrenamiento adecuado pueden no ser capaces de tratar integralmente a pacientes con condiciones graves, tales como el trastorno bipolar o el trastorno de estrés postraumático. A este respecto preocupa que aquellos sin ningún entrenamiento médico puedan ofrecer tratamientos psicodélicos para problemas de salud mental, que pueda haber insuficiente personal de salud mental para consultar y guiar a los pacientes durante las sesiones psicodélicas.

En tercer lugar, es probable que haya una variación significativa en los protocolos y prácticas de dosificación fuera de etiqueta, lo que complicará los intentos de evaluar la eficacia de la MDMA y la psilocibina para indicaciones no aprobadas. A diferencia de los medicamentos “farmacológicos”, la administración de

psicodélicos no involucra solo la dosis que se debe tomar en casa, la base de evidencia se ha construido en base a protocolos que típicamente incluyen sesiones de psicoterapia que generalmente proporcionan clínicos super especializados, junto con una serie de sesiones pre y post experiencia. Dado que los interesados en obtener psicodélicos pueden optar por recibirlos en una clínica no autorizada, en lugar de a través de un ensayo clínico en el que podrían recibir placebo, los esfuerzos para evaluar su eficacia en un amplio abanico de indicaciones podrían fracasar. Es más, estos establecimientos pueden o no adherirse a las estrategias de evaluación y reducción de riesgos aprobadas por la FDA para los tratamientos con MDMA y psilocibina [9].

Desde la perspectiva reguladora, la publicidad y promoción de tratamientos para condiciones distintas a las aprobadas por parte de los prescriptores caen en una zona gris. Mientras que los fabricantes tienen limitaciones para promover sus propios medicamentos y dispositivos médicos para indicaciones distintas a las aprobadas, la FDA no ha establecido restricciones análogas para los clínicos. Esto no significa, sin embargo, que los clínicos carezcan completamente de regulación: La comisión federal de comercio de EEUU y los fiscales generales de los estados han tomado medidas contra las clínicas que promueven terapias sin fundamento, y pueden aplicarlas a clínicas que hacen afirmaciones engañosas sobre la eficacia de los psicodélicos para indicaciones no aprobadas. Las juntas médicas estatales también tienen un papel que jugar, ya que pueden tomar medidas contra las prácticas inapropiadas de prescripción y contra los que practiquen medicina sin licencia.

Una estrategia que debería ser estrechamente observada es la que de la autoridad de salud de Oregón que ha establecido una sección de servicios de psilocibina, abriendo la posibilidad de que facilitadores con licencia provean hongos. Estos facilitadores deberían recibir un mínimo de formación. Aunque este es un buen primer paso para regular las competencias de los terapeutas psicodélicos, todavía no está claro si los facilitadores tendrán la competencia necesaria para tratar condiciones psiquiátricas de forma segura [10]. La Sección de Servicios de Psilocibina de Oregón establecerá un sistema de licencias, formación y seguimiento. A partir de este modelo, los estados y los formuladores de políticas locales deberían financiar y desarrollar registros para hacer un seguimiento de los resultados, los acontecimientos adversos, las quejas de los pacientes y otra retroalimentación. La financiación se debe destinar también a ensayos clínicos pragmáticos iniciados por los investigadores en clínicas no aprobadas o alternativas.

Con el gran entusiasmo del público, inversores extremadamente alcistas y cientos de clínicas de bienestar cerebral recientemente establecidas, todas las piezas están posicionadas para hacer una promoción expansiva de psicodélicos para usos fuera de etiqueta, por lo que su uso crecerá rápidamente más allá de lo que se considera seguro. Aunque el uso fuera de etiqueta puede ser una forma útil de proporcionar acceso a tratamientos prometedores, se debe hacer de forma responsable y con la vista puesta en los futuros avances de la ciencia médica basados en la evidencia; los reguladores, diseñadores de políticas, y las autoridades de salud deben analizar cuidadosamente y establecer barreras a la promoción y uso de los psicodélicos para condiciones no aprobadas.

## Referencias

- Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med.* 2021;27(6):1025-1033. doi:10.1038/s41591-021-01336-3
- Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, et al; Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *Am J Psychiatry.* 2020;177(5):391-410. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19010035
- Phelps J, Shah RN, Lieberman JA. The rapid rise in investment in psychedelics—cart before the horse. *JAMA Psychiatry.* 2022;79(3):189-190. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.3972
- Nagappan A, Kalokairinou L, Wexler A. Ethical and legal considerations of alternative neurotherapies. *AJOB Neurosci.* 2021;12(4):257-269. doi:10.1080/21507740.2021.1896601
- Wexler A, Nagappan A, Kopyto D, Santarnecchi E, Pascual-Leone A. Off-label promotion of transcranial magnetic stimulation on provider websites. *Brain Stimul.* 2021;14(3):723-724. doi:10.1016/j.brs.2021.04.013
- Wexler A, Nagappan A, Kopyto D, Choi R. Neuroenhancement for sale: assessing the website claims of neurofeedback providers in the United States. *J Cogn Enhanc.* 2020;4(4):379-388. doi:10.1007/s41465-020-00170-8
- Meltzer M, Blum D. A ketamine clinic treads the line between health care and a 'spa day for your brain.' *New York Times.* March 11, 2022. Accessed April 18, 2022. <https://www.nytimes.com/2022/03/11/well/mind/wellness-ketamine-mental-health.html>
- Sisti D, Segal AG, Thase ME. Proceed with caution: off-label ketamine treatment for major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(12):527. doi:10.1007/s11920-014-0527-z
- Bradberry MM, Gukasyan N, Raison CL. Toward risk-benefit assessments in psychedelic- and MDMA-assisted therapies. *JAMA Psychiatry.* 2022; 79(6). doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.0665
- Goldhill O. 'It's not medical': Oregon wrestles with how to offer psychedelics outside the health care system. *STAT.* March 10, 2022. Accessed April 18, 2022. <https://www.statnews.com/2022/03/10/oregon-wrestles-with-offering-psychedelitherapy-outside-health-care-system/>

3. J. Phelps, R.N. Shah, J.A. Lieberman. **Rápido aumento de la inversión en psicodélicos – el carro delante del caballo.** The Rapid Rise in Investment in Psychedelics—Cart Before the Horse. *JAMA Psychiatry* 2022;79(3):189–190. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.3972. <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2787968>

Anticipando un renacimiento, muchas empresas de medicina psicodélica han realizado ofertas públicas iniciales, en las que las empresas privadas emiten nuevas acciones para vender al público, convirtiendo a las empresas en entidades que cotizan en bolsa [1]. En el momento de escribir este artículo, hay más de 50 empresas que cotizan en bolsa relacionadas con el desarrollo o la administración de drogas psicodélicas en EE UU, y al menos 3 están valoradas en más de US\$1.000 millones. Se prevé que el mercado de las sustancias psicodélicas crezca de US\$2.000 millones en 2020 a US\$10.750 millones en 2027, una tasa de crecimiento que puede incluso superar la del mercado legal del cannabis en EE UU [2].

En el cuadro indicamos las principales empresas psicodélicas que cotizaban en bolsa en 2020 o 2021 [4, 5]. En este artículo analizamos los puntos clave para comprender mejor si esta onda de desarrollo de medicamentos financiada por la industria está

siendo conducida de manera que permita hacer una evaluación fiable de la efectividad de los medicamentos psicodélicos.

## ¿Cómo hemos llegado hasta aquí?

El resurgimiento del interés en la medicina psicodélica se ha visto estimulado por el deseo popular de acceder a remedios y por la inversión comercial esperanzada en que los psicodélicos se conviertan en la próxima clase de medicamentos de grandes ventas. Esta tendencia se ha extendido a las políticas públicas y a la legislación. Los esfuerzos por descriminalizar las sustancias psicodélicas se han producido a nivel local en Denver, Colorado; Washington, DC; Oakland, California; y otros lugares. Oregón tramitó una legislación para legalizar el acceso a psilocibina como tratamiento para la salud mental, a pesar de que la evidencia que apoya esta práctica es insuficiente. Estos cambios regulatorios pueden afectar adversamente a la calidad y rigor de la investigación biomédica que se asocia normalmente al desarrollo de una nueva clase de fármacos.

Esta preocupación se sustenta en varios factores. Que nosotros sepamos, el National Institute of Mental Health (NIMH) ha financiado muy poca investigación relacionada con psicodélicos, y tampoco lo han hecho las principales empresas farmacéuticas o biotecnológicas. Es más, en los últimos años la industria farmacéutica ha estado, en muchos casos, disminuyendo o incluso retirando la financiación para la investigación de psicotrópicos [6]. A la vez, el interés en estas sustancias se ha visto estimulado por los resultados de un creciente número de investigaciones que parecen indicar que los fármacos psicodélicos pueden tratar varias condiciones, incluyendo la ansiedad del final de la vida, la depresión refractaria, el estrés postraumático, y el trastorno por uso de sustancias [7]. En 2018, la FDA designó a la psilocibina como terapia innovadora, después de lo cual la compañía farmacéutica COMPASS Pathways PLC comenzó ensayos clínicos de fase 2B para evaluar su uso en el tratamiento de la depresión resistente [8]. Este impulso comercial, asociado con la falta de actividad por parte de las empresas farmacéuticas establecidas, creó un hueco en el mercado que ahora está siendo cubierto por un conjunto de emprendedores que prometen tratamientos nuevos y efectivos para una serie de problemas de salud mental.

## Confianza en la propiedad intelectual

Las empresas psicodélicas con ánimo de lucro tienen que generar grandes retornos financieros para sus inversores, y el camino más directo es la obtención de patentes para sustancias únicas o para sistemas de liberación. Psilocibina, mescalina, y dimetilriptamina son todas sustancias que se dan en la naturaleza; por tanto, no pueden ser patentadas. Para obtener patentes, estas firmas luchan por generar un hueco específico en su paradigma terapéutico, tales como una indicación única, un sistema de liberación (ejemplo, sublingual, aerosoles, comprimidos de disgregación bucal), patentes de compuestos sintéticos (ejemplo, COMP360, COMPASS psilocibina patentada de Pathway), o asociaciones de sustancias (ejemplo, asociación de 3,4-metilendioximetamfetamina [MDMA] – amida del ácido lisérgico [LSD] de la Mind Medicine Inc.). Esta aproximación puede ayudar a las empresas con ánimo de lucro a satisfacer a sus inversores, pero simultáneamente puede limitar la generalización de cualquier resultado clínico que descubran.

### El papel de los centros médicos académicos

A medida que se amplían las actividades que realizan estas compañías, debemos reconocer que su influencia solo puede aumentar. Estas empresas son tan grandes que pueden financiar su propia investigación, la cual se suele realizar en centros médicos académicos. Esto es efectivamente una nueva iteración de la investigación patrocinada por la industria, la cual puede introducir sesgos en las etapas tempranas del desarrollo de los estudios, pudiendo incluso influir en las preguntas de investigación y en las respuestas obtenidas en un ensayo clínico dado.

Es decir, los centros médicos académicos no están en posición de llevar a cabo investigación completamente independiente. La financiación proveniente de fundaciones privadas es menor que la que está disponible para esta clase de investigación

patrocinada por la industria. Por ejemplo, el centro Johns Hopkins para investigación de la conciencia y los psicodélicos se inició con US\$17 millones de financiamiento privado mientras que el capital de mercado para ATAI Life Sciences es actualmente de aproximadamente US\$1.900 millones [3].

Estos efectos han sido exacerbados por la falta de inversión en esta área por parte del NIMH, y el NIMH no ha iniciado proactivamente la investigación requerida para establecer los conocimientos necesarios sobre el mecanismo de acción y la efectividad clínica de esta única y potencialmente valiosa clase de fármacos. Esto contrasta con la extensa investigación llevada a cabo sobre el cannabis y los numerosos estudios sobre ketamina patrocinados por las principales agencias federales, incluyendo el NIMH.

**Cuadro. Principales empresas psicodélicas públicas según cotización en el mercado** <sup>(a, b)</sup>

| Empresa   | Capital                               | Modelo de negocio   | Medicamentos  |
|---|---------------------------------------|---|---|
| ATAI Life Sciences, Berlín, Alemania            | US\$1.900 millones.<br>Noviembre 2021 | Modelo descentralizado “hub-and-spoke” (como la rueda de una bicicleta, con un centro del que salen otras organizaciones), una incubadora para compañías plataforma, proporciona acceso a la infraestructura de ATAI Life Sciences y el financiador original suele retener parte del capital. | R-ketamina, ibogaina, etifoxina, N-acetilcisteína, DMT, y otros en espera de comercializarse.   |
| COMPASS Pathways, Londres, Reino Unido          | US\$1.300 millones,<br>Noviembre 2021 | Desarrollo de terapia con psilocibina a través de estudios clínicos de última etapa en Europa y América del Norte para personas con depresión resistente al tratamiento; también se ocupa del entrenamiento de terapeutas.  | COMP360 (patente; psilocibina sintética de alta pureza)   |
| GH Research, Dublín, Irlanda                    | US\$1.300 millones,<br>Noviembre 2021 | Empresa biofarmacéutica dedicada al desarrollo clínico que está utilizando compuestos derivados de DMT patentados para el tratamiento de la depresión resistente.   | 5-MeO-DMT (patentes de formulaciones para inhalación e inyección)   |
| Mind Medicine Inc, Nueva York, Nueva York, EEUU | US\$924 millones,<br>Noviembre 2021   | Investigación y desarrollo de medicamentos que son terapias experimentales o medicamentos inspirados en los psicodélicos.   | Psilocibina, LSD, MDMA, DMT, 18-MC (derivado de ibogaina)   |
| Cybin, Toronto, Ontario, Canadá                 | US\$278 millones,<br>Noviembre 2021   | Desarrollo de nuevos compuestos patentados derivados de psilocibina, DMT y ketamina.  | Psilocibina sublingual (CYB001), formulación de triptamina deuterada ODT (basada en Zydys [olanzapina] como sistema de liberación del fármaco) y formulación para inhalación. |
| Field Trip Health, Toronto, Canadá              | US\$253 millones,<br>Noviembre 2021   | Proveedor de psicoterapia asistida con psicodélicos y ketamina in situ, y proyecto de desarrollo de FT-104, un agonista sintético del receptor 5HT2A.   | Ketamina (sublingual en Canadá, intramuscular en EEUU), FT-104 (análogo de psilocibina de alta potencia)  |

Abreviaturas: DMT, N-dimetiltriptamina; LSD, dietilamida del ácido lisérgico; MDMA, 3,4-metilenedioximetanfetamina; ODT, comprimido de dilución oral; 5HT2A, 5-hidroxi-triptamina 2A; 5-MeO-DMT, 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina; 18-MC, 18-metoxicoronaridina.

a) Datos financieros públicamente disponibles incluyendo capitalizaciones del mercado para cada empresa, tomado de Yahoo! Finance [3]. Información del modelo de negocio y medicaciones en desarrollo tomadas de los sitios web de las empresas individuales.

b) La capitalización de mercado se determina matemáticamente multiplicando el precio por acción de la empresa por el número de acciones en circulación.

### Conclusiones

Si bien el entusiasmo popular, el impulso político y la inversión financiera en psicodélicos sigue creciendo, es importante que esta investigación mantenga el rigor científico y presente los resultados de forma desapasionada, con el objetivo de mejorar las

terapias y el conocimiento sobre la mente, el cerebro y la conciencia que esta clase de moléculas pudiera proporcionar en los próximos años. La presencia a gran escala de empresas establecidas recientemente, como una categoría sin precedentes de grupos interesados puede ayudar a mejorar la comprensión de estas moléculas y sus posibles aplicaciones clínicas, pero estas

empresas también tienen un conjunto único de intereses propios que deben ser comprendidos y considerados. Las investigaciones que faciliten estas empresas deben tener el mismo rigor científico que se espera de cualquier otra, incluso cuando estas sustancias representen una innovación importante.

Podría generarse tensión entre los ávidos defensores de esta clase de compuestos y el ritmo deliberadamente lento que adoptan los que insisten en el método científico, pero se requiere investigación rigurosa para tener una comprensión más completa de los riesgos y los beneficios de cualquier aplicación clínica de estas sustancias. La primera ola de investigación psicodélica se interrumpió por el conflicto entre fuerzas culturales y políticas. La ola actual de investigación psicodélica puede verse afectada por el conflicto emergente entre el entusiasmo empresarial y la deliberación científica.

#### Referencias

1. Yaden DB, Yaden ME, Griffiths RR. Psychedelics in psychiatry—keeping the renaissance from going off the rails. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):469-470. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3672

2. Cision PR Newswire. Psychedelic drugs market size is projected to reach \$10.75 billion by 2027. Published April 21, 2021. Accessed August 15, 2021. <https://www.prnewswire.com/news-releases/psychedelic-drugs-market-size-is-projected-to-reach-10-75-billion-by-2027--301273405.html>
3. Yahoo! Finance. Yahoo! finance homepage. Accessed August 15, 2021. <https://finance.yahoo.com>.
4. Psilocybin Alpha. Psilocybin alpha homepage. Accessed August 15, 2021. <http://www.psilocybinalpha.com>
5. Psychedelic Invest. Psychedelic invest homepage. Accessed August 15, 2021. <http://www.psychedeliceinvest.com>
6. Munro J, Dowden H. Trends in neuroscience dealmaking. Published November 12, 2018. Accessed August 15, 2021. <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d43747-020-00598-z/d43747-020-00598-z.pdf>
7. Lieberman JA. Back to the future—the therapeutic potential of psychedelic drugs. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1460-1461. doi:10.1056/NEJMe2102835.
8. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, et al; the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 2020;177(5):391-410. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19010035.

### Violaciones sistemáticas de los derechos y la seguridad de los pacientes: Medicación forzosa de una cohorte de 30 pacientes en Alaska (*Systematic violations of patients' rights and safety: Forced medication of a cohort of 30 patients in Alaska*)

Gail Tasch, Peter C Göttsche

*medRxiv* 2022.11.22.22282650; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.22.22282650> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** derechos humanos, violación de los derechos humanos, enfermedad mental, medicación forzosa

#### Resumen

Se evaluaron los registros de 30 peticiones consecutivas de internamiento por problemas de salud mental en las que se emitió una orden de medicación involuntaria en Anchorage, Alaska. En 29 casos, se concedió la solicitud de internamiento. Una paciente solicitó un juicio con jurado y el jurado falló a su favor. La orden de medicación forzosa se concedió en 27 de los 30 casos. En 26 casos, en violación de sentencias previas del Tribunal Supremo, se ignoraron totalmente los deseos, temores, anhelos y experiencias de los pacientes, incluso cuando éstos temían que los fármacos utilizados para la psicosis pudieran matarlos o

cuando habían experimentado daños graves, como la discinesia tardía. Se ignoró el imperativo ético y legal de ofrecer un tratamiento menos intrusivo. No se ofrecieron benzodiacepinas. La psicoterapia no se ofreció ni se mencionó en quince de los 30 casos. Los proveedores alegaron que no funciona, aunque esa afirmación es manifiestamente falsa. Los procedimientos legales se pueden caracterizar como una farsa en la que los pacientes están indefensos. El desequilibrio de poder y los abusos fueron extremos y varios de los psiquiatras que defendieron el tratamiento forzoso obtuvieron órdenes judiciales para administrar fármacos y dosis peligrosas. La medicación forzosa debería abandonarse.

### Uso de psicotrópicos durante el embarazo y la lactancia y desarrollo precoz de los niños expuestos

(*Psychotropic medication in pregnancy and lactation and early development of exposed children*)

A.L. Leutritz, L. van Braam, K. Preis, et al.

*British Journal of Clinical Pharmacology*, 14 de septiembre de 2022 <https://doi.org/10.1111/bcp.15533>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** psicofármacos, amitriptilina, duloxetina, escitalopram, quetiapina, sertralina, venlafaxina, clomipramina, uso de psicofármacos en el periparto, uso de psicofármacos en el embarazo

#### Resumen

Todavía se sabe poco sobre como se alteran las concentraciones sanguíneas de psicofármacos durante el embarazo, como se transfieren los psicofármacos a la leche materna y los efectos que tienen en los niños expuestos. Investigamos los cambios en las concentraciones de medicación psicofarmacológica en el suero durante el embarazo y la lactancia, y en la leche materna en diferentes momentos. Obtuvimos una muestra de 60 madres y

observamos el desarrollo de los niños expuestos durante los primeros 12 meses.

Se observó una disminución de las concentraciones séricas del primer al segundo trimestre de amitriptilina, duloxetina, escitalopram, quetiapina y sertralina. El citalopram se mantuvo bastante estable durante el embarazo, mientras que los niveles de sertralina volvieron a aumentar entre el segundo y el tercer trimestre. En el caso de la venlafaxina y la lamotrigina se hallaron proporciones elevadas de concentración por dosis en la leche materna, y concentraciones bajas para la quetiapina y la clomipramina. Del mismo modo, la clomipramina y la quetiapina



mostraron proporciones bajas de penetración en leche/suero. En cuanto a los resultados en los niños, no se encontraron diferencias significativas entre los recién nacidos expuestos in útero en comparación con los no expuestos. No hubo diferencias significativas en el desarrollo durante los primeros 12 meses.

La medicación psicotrópica en el periparto requiere equilibrar los riesgos y los beneficios, y la monitorización continua de fármacos terapéuticos puede servir de guía para que los clínicos

monitoreen los patrones de alteración de los fármacos, que probablemente se produzcan debido a cambios fisiológicos en la farmacocinética asociados al embarazo. En consecuencia, la monitorización terapéutica de fármacos puede optimizar la medicación durante el embarazo y la lactancia con la dosis eficaz más baja.

**Puede acceder al resto de este artículo en inglés en el enlace del encabezado**

### Reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y biológicos

Diana María Martínez-Castillo, Juan Camilo Ardila-Herrera, Ana María Calle-Álvarez,

Ana María Calle-Álvarez, Carlos Fernando Chinchilla-Mejía

*Medicina y Laboratorio* 2022; 26(1):63-80

<https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2022/myl221e.pdf> (libre acceso en español)

#### Resumen

Las reacciones a medicamentos han aumentado con el tiempo, estas implican ahora una carga importante de enfermedad, principalmente en los servicios de hospitalización. Los agentes quimioterapéuticos y biológicos son fármacos utilizados con frecuencia en enfermedades reumatológicas y neoplasias de diferente orden. Las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y monoclonales impactan en la calidad de vida, el pronóstico y la mortalidad de los pacientes con enfermedades autoinmunes y cáncer, es por eso que deben ser reconocidas y manejadas por un equipo de trabajo

multidisciplinar. La desensibilización es una herramienta terapéutica que ofrece grandes beneficios a los pacientes con reacciones de hipersensibilidad, permitiéndoles la utilización de medicamentos de primera línea de manera segura y costo efectiva, con un impacto importante en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. El objetivo de este artículo fue revisar la información y evidencia más reciente sobre las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y biológicos, y los datos sobre las opciones de desensibilización con estos medicamentos y su desenlace.

### Ácido micofenólico y embarazo: genotoxicidad, malformaciones, abortos espontáneos

*Rev Prescrire* 2022; 31 (240): 210-213

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** aborto, genotoxicidad, sordera, hipertelorismo, coloboma, microftalmia, paladar hendido, micrognasia, defecto del corazón

- El *ácido micofenólico* es un medicamento citotóxico con propiedades clastogénicas. Es un inmunosupresor que se usa para prevenir el rechazo tras algunos tipos de trasplantes de órganos. Una vez en el organismo, el *micofenolato de mofetilo* se convierte rápidamente en *ácido micofenólico*.
- Casi un 50% de los embarazos expuestos al *ácido micofenólico* durante el primer trimestre terminan en un aborto espontáneo. Cuando el embarazo continúa, aproximadamente el 25% de los recién nacidos presentan malformaciones graves.
- Los estudios sobre la exposición paterna no han descartado un posible efecto genotóxico sobre los espermatozoides.
- En la práctica, debido al riesgo de que dañe los gametos, sería prudente que, antes de considerar un embarazo, las mujeres continúen usando métodos anticonceptivos eficaces durante al menos seis meses después de discontinuar el tratamiento con *ácido micofenólico* y, en el caso de los hombres, durante al menos unos tres meses. Las alternativas acarrear un grado de incertidumbre que se debe manejar caso por caso involucrando a la mujer o la pareja en cuestión.

El *ácido micofenólico* inhibe la síntesis de purinas, lo que a su vez tiene efectos inhibitorios potentes sobre la proliferación de

los linfocitos B y T [1-3]. Es citotóxico, genotóxico y clastogénico. Se usa como inmunosupresor para prevenir el rechazo tras algunos trasplantes de órganos [2,3]. El *micofenolato de mofetilo* es un profármaco del *ácido micofenólico*. Tras su administración oral se transforma completa y rápidamente en *ácido micofenólico* [2].

A mediados de 2022, ¿qué se sabe sobre el posible daño fetal por la exposición al *ácido micofenólico* en el útero debido al uso de *ácido micofenólico* o *micofenolato de mofetilo*?

**Primer trimestre del embarazo: malformaciones y abortos espontáneos.** El *ácido micofenólico* es teratogénico en animales. En una especie (conejos), se observaron malformaciones y muertes embrionarias tras la exposición a concentraciones similares a las que generalmente se recomiendan para los humanos. Las malformaciones incluyeron: falta de cierre de la pared torácica, defectos renales (agenesia o ectopia renal) y hernia umbilical y diafragmática [2]. En otra especie (ratas), se observaron malformaciones graves con dosis mucho más bajas (de aproximadamente un veinteaño de la recomendada para los humanos): anoftalmia, hidrocefalia, ausencia de mandíbula y hernia umbilical [2,4,5].

**Malformaciones graves en aproximadamente un cuarto de los fetos expuestos.** Aproximadamente un cuarto de los fetos expuestos al *ácido micofenólico* durante el primer trimestre del embarazo presentaron malformaciones congénitas graves [5-7].

Utilizando los datos del Transplant Pregnancy Registry International (TPR) [Registro Internacional de Trasplantes durante el Embarazo], la European Network of Teratology Information Services (ENTIS) [Red Europea de Servicios de Información sobre Teratología] y algunos informes aislados, se identificaron varias malformaciones características que afectaron los oídos (atresia del conducto auditivo externo y sordera, microtia o anotia), los ojos (por ejemplo, hipertelorismo, coloboma, microftalmia), el rostro o la mandíbula (labio o paladar hendido, micrognasia), el corazón (defectos septales ventriculares o auriculares, anomalías de la aorta o de los grandes vasos), las extremidades o los dedos (incluyendo miembros o dedos más cortos, polidactilia o sindactilia), el sistema urogenital, el tubo digestivo (atresia de esófago, fístula traqueoesofágica) y el sistema nervioso (espina bífida, ausencia de cuerpo calloso) [1,5-7].

**En aproximadamente la mitad de las mujeres, aborto espontáneo asociado a la exposición.** El *ácido micofenólico* acarrea el riesgo de padecer un aborto espontáneo durante el primer trimestre del embarazo [1,4,5,7]. En 2015, de acuerdo con los datos de un registro de mujeres embarazadas que habían recibido un trasplante de riñón, alrededor de 68 (48%) de las 142 mujeres expuestas al *ácido micofenólico* durante el primer trimestre del embarazo sufrieron un aborto espontáneo [1,6]. Se obtuvieron resultados similares de un estudio de cohorte con 111 embarazos de mujeres expuestas al medicamento por diferentes problemas clínicos [1,8].

En 2015, 19 años después de que se empezara a comercializar, la EMA contraindicó el *ácido micofenólico* en las siguientes situaciones: mujeres que podrían quedar embarazadas y que “no usan anticonceptivos de gran eficacia” o que “no presentaron una prueba de embarazo con resultado negativo” al iniciar el tratamiento, y en mujeres embarazadas “a menos que no haya un tratamiento alternativo apropiado” [7].

**Exposición paterna: datos escasos.** No se ha descartado la posibilidad de que el *ácido micofenólico* dañe el material genético de los espermatozoides de los hombres expuestos. En los estudios realizados con ratones y ratas, se ha demostrado que el *ácido micofenólico* es genotóxico [4,7,9].

Los estudios para determinar el riesgo de malformaciones en humanos después de la exposición paterna han sido pequeños y no han logrado descartar este riesgo. En un registro de trasplantes de EE UU, entre los 181 embarazos en los que el padre había sido tratado con *ácido micofenólico* o con otro inmunosupresor nuevo, las malformaciones que se observaron fueron similares a las de la población general de recién nacidos [5]. En otros análisis de registros, entre los aproximadamente 400 niños cuyos padres habían tomado *ácido micofenólico*, no se observó un aumento de la incidencia de malformaciones congénitas [5,10].

**¿Cuánto tiempo se debería esperar antes de considerar un embarazo?** El *ácido micofenólico* inhibe la síntesis de purina. Es teratogénico, genotóxico y aneugénico [2,3,11]. La semivida plasmática del *ácido micofenólico* suele ser de casi 12 horas, pero depende del paciente: se han observado valores de entre 5 y 17 horas [12,13]. Dado que, tras la última dosis del medicamento, la concentración plasmática tarda siete semividas en descender al 1% del nivel presente durante el tratamiento, se

puede considerar que el *ácido micofenólico* se elimina del organismo tras aproximadamente 1,5 a 5 días desde que se discontinúa el tratamiento.

Según el Centro de Referencia francés para Agentes Teratogénos (CRAT), “es posible concebir seis días después de terminar el tratamiento” [14]. En contraste, a comienzos de 2022, el resumen europeo de las características del producto (RCP) de los medicamentos que contienen *micofenolato de mofetilo* o *ácido micofenólico* recomienda que las mujeres esperen durante un período de seis semanas y los hombres, tres meses [2,3].

Debido al riesgo de que dañe los gametos —se desconoce qué consecuencias puede tener a largo plazo—, es recomendable seguir usando métodos anticonceptivos eficaces durante la semana que el organismo tarda en eliminar el fármaco y unas seis semanas más en el caso de las mujeres, para permitir que se elimine cualquier óvulo afectado, o unos tres meses en el caso de los hombres, es decir, un ciclo de la espermatogénesis.

**Después del primer trimestre y cerca del parto: pocos datos sobre la exposición.** Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, y cerca del parto, el feto está en riesgo de padecer los mismos efectos adversos del *ácido micofenólico* que la madre, tales como: fallo de la médula ósea, hiperglucemia, hipotensión o hipertensión, necrosis tubular renal y hemorragias digestivas [15]. La inmunosupresión que provoca este tratamiento puede aumentar el riesgo de transmisión vertical de infecciones al feto, incluyendo la infección por citomegalovirus (CMV) [14].

Varios estudios de cohorte han revelado otros riesgos, como muerte fetal, bajo peso al nacer y parto prematuro [1,4-6].

**En la práctica,** es importante tener en cuenta los riesgos identificados del uso de *ácido micofenólico* o *micofenolato de mofetilo* durante el embarazo, sobre todo de malformaciones graves, para mantener informadas a las mujeres expuestas y a sus parejas sobre el riesgo que estos medicamentos acarrearán para el feto, y sobre el uso de anticonceptivos eficaces. Además, dado el riesgo de que dañe los gametos, es importante que se sigan usando métodos anticonceptivos eficaces después de terminar el tratamiento: las mujeres deberían esperar al menos seis meses antes de quedar embarazadas (el tiempo necesario para eliminar cualquier óvulo que haya sido afectado), y los hombres deberían esperar al menos tres meses (el tiempo necesario para completar un ciclo de espermatogénesis).

Encontrar una alternativa al *ácido micofenólico* es difícil y se debe manejar caso a caso junto con la paciente. Antes o después de concebir, se suele cambiar a la *azatioprina* [16]. Sin embargo, la *azatioprina* es teratogénica en animales, y los datos disponibles no son suficientes para descartar un riesgo de malformaciones en los niños expuestos [17]. Otra solución es ofrecer la opción de almacenar los gametos antes de empezar el tratamiento.

Revisión de la literatura hasta el 21 de enero de 2022

1. “Mycophenolate mofetil”. In: “Shepard’s Catalog of Teratogenic Agents” depts. washington.edu/terisdb accessed 21 January 2022: 2 pages.
2. EMA “SPC-CellCept” 16 February 2022.
3. ANSM “RCP-Myfortic 180 mg comprimés” 10 March 2021: 13 pages.

4. "Mycophenolate". In: Briggs GG et al. "Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk" Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. OvidSP platform accessed 21 January 2022; 6 pages.
5. "Mycophenolate sodium". In: "Reprotox" Micromedex Healthcare Series. www.thomsonhc.com accessed 21 January 2022; 12 pages.
6. "Mycophenolate mofetil". In: "TERIS Teratogen Information System". depts.washington.edu/terisdb accessed 21 January 2022; 2 pages.
7. Prescrire Rédaction "Acide mycophénolique: information renforcée sur le risque tératogène" *Rev Prescrire* 2016; 36 (393): 502.
8. Thai TN et al. "Risk of pregnancy loss in patients exposed to mycophenolate compared to azathioprine: A retrospective cohort study" *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29 (6): 716-724.
9. Prescrire Rédaction "Acide mycophénolique: modification de la réglementation de la prévention des grossesses, mais effets tératogènes inchangés" *Rev Prescrire* 2018; 38 (420): 742.
10. Martin-Moreno PL et al. "Paternal safety of the use of mycophenolic acid in kidney transplant recipients. Results of the EMVARON study" *Clin Transplant* 2021; 35 (5): e14256.
11. AFSSET "Valeurs toxicologiques de référence (VTR)" March 2010: 107 pages.
12. US FDA "Full prescribing information-CellCept" October 2021: 42 pages.
13. Swissmedic "Information professionnelle-CellCept" December 2021: 12 pages.
14. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes "Mycophénololate" (updated 21 June 2019). www.lecrat.fr: 2 pages.
15. Prescrire Rédaction "Acide mycophénolique et mycophénololate mofetil" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
16. Dufour E et al. "Utilisation du mycophénololate parmi les femmes en âge de procréer et lors de la survenue d'une grossesse en France entre 2010 et 2017" February 2020. www.epi-phare.fr accessed 21 January 2021: 57 pages.
17. ANSM "RCP-Imurel 25 mg comprimés pelliculé" 30 June 2021: 12 pages.

**Ácido valproico. Guía de prescripción de ácido valproico a las mujeres con potencial reproductivo: olvidar que existe**  
(Prescribing guideline for valproic acid and women of reproductive potential: forget it exists)

M.P. Freeman

*J Clin Psychiatry*. 2022;83(6):22ed14609.

<https://doi.org/10.4088/JCP.22ed14609>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags: ácido valproico en el embarazo, teratogenia, valproato, medicamentos y embarazo**

Escribo en respuesta a dos publicaciones breves (Tastenhoye et al [1] y Andrade [2]) y una tercera publicación más antigua [3] en esta misma revista que subrayan la falta de protocolos de seguridad rigurosos en torno a la prescripción de valproato en mujeres con potencial reproductivo. Esto tiene que ver con la bien documentada falta de conocimiento, tanto por parte de los profesionales de la salud como de las pacientes, sobre los riesgos del uso de valproato durante el embarazo, y la frecuente falta de garantía de que el ácido valproico se utilice junto con métodos anticonceptivos eficaces. Incluso con métodos anticonceptivos eficaces, la anticoncepción puede fallar. La reevaluación del uso de este conocido teratógeno es un tema oportuno [4].

Por muy bien pensadas y escritas que estén estas contribuciones [1-3], me temo que el lector puede quedarse con el mensaje de que, si simplemente mejoramos la educación en torno a estos temas, el ácido valproico se puede prescribir con seguridad a las mujeres con potencial reproductivo. Además, existe la creencia - no fundamentada en estudios- de que el ácido fólico suplementario mitiga este riesgo. En su lugar, me gustaría dejarles un mensaje menos matizado: No prescriban ácido valproico a las mujeres hasta que no tengan ninguna duda de que son posmenopáusicas o se han sometido a una histerectomía. En respuesta a la pregunta: "¿Cómo prescribo ácido valproico a mujeres con potencial reproductivo?", la mejor respuesta es: "No lo haga en absoluto".

La mayoría de los prescriptores psiquiátricos se tendrán que tomar decisiones propias de un psiquiatra perinatal, lo quieran o no. Si usted es un prescriptor, la medicación que seleccione para una paciente femenina en edad reproductiva, o más joven, debe ser una que se pueda usar a largo plazo, ya que muchas de las enfermedades que diagnosticamos y tratamos son crónicas y

recurrentes. A menudo, las mujeres necesitarán medicación durante el embarazo para mantenerse bien, y lo ideal es que consuman regímenes que razonablemente se puedan mantener durante el embarazo. Muchos de nosotros, durante nuestra formación, no imaginábamos que fuéramos a atender a mujeres embarazadas. La realidad es que, si tratáis a personas con potencial reproductivo, os encontraréis en primera línea de la atención sanitaria perinatal. El momento ideal para seleccionar un psicotrópico para el embarazo es mucho antes de la concepción, planeada o no. Los embarazos no planeados son frecuentes [5,6] y las mujeres con trastornos psiquiátricos pueden ser más propensas que la población general a tener embarazos no planeados [7]. Podemos planear embarazos no planeados en nuestras prácticas. Debemos tratar a todas las mujeres con potencial reproductivo como si fueran a quedarse embarazadas mientras toman la medicación prescrita, ya que los embarazos no planificados son habituales. Si no fuera así, EE UU no se encontraría en un debate tan tumultuoso y divisivo sobre el acceso a los servicios de salud reproductiva.

El ácido valproico es un teratógeno conocido que puede causar malformaciones fetales importantes, incluyendo defectos del tubo neural, antes incluso de que la mayoría de las mujeres sepan que están embarazadas [4]. Las noticias no hacen más que empeorar a lo largo del desarrollo, con perjuicios a largo plazo para el desarrollo neurológico de los niños expuestos al ácido valproico en el útero [8]. Se ha descrito un síndrome del ácido valproico [9]. Incluso hay pruebas que sugieren tras la exposición al ácido valproico en el útero se producen daños que son transgeneracionales [10].

Esto no tiene matices: El ácido valproico no se debe prescribir para tratar trastornos psiquiátricos en mujeres en edad fértil. Aunque algunos países han intentado regular su uso y divulgar más los peligros de su uso durante el embarazo, no se ha hecho lo suficiente para evitarlo. Ahora, que disponemos de muchas más

opciones de estabilizadores del estado de ánimo que hace décadas no se debe prescribir.

## Referencias

1. Tastenhoye C, Amin P, Imhoff A, et al. Valproate prescribing practices in individuals of childbearing age at a tertiary care women's hospital. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(6):221r14566 >
2. Andrade C. Addressing the problem of prescription of valproate to women of childbearing age: reply to Tastenhoye et al. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(6):221r14566a
3. Gotlib D, Perelstein E, Kurlander J, et al. Guideline adherence for mentally ill reproductive-aged women on treatment with valproic acid: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(4):527–534.
4. Blotière PO, Raguideau F, Weill A, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology*. 2019;93(2):e167–e180.
5. Bearak J, Popinchalk A, Ganatra B, et al. Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990–2019. *Lancet Glob Health*. 2020;8(9):e1152–e1161.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Unintended Pregnancy. Reviewed June 28, 2021. <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/unintendedpregnancy/index.htm>
7. Schonewille NN, Rijkers N, Berenschot A, et al. Psychiatric vulnerability and the risk for unintended pregnancies, a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):153.
8. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):e017248.
9. Clayton-Smith J, Bromley R, Dean J, et al. Diagnosis and management of individuals with Fetal Valproate Spectrum Disorder; a consensus statement from the European Reference Network for Congenital Malformations and Intellectual Disability. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):180.
10. Martin M, Hill C, Bewley S, et al. Transgenerational adverse effects of valproate? a patient report from 90 affected families. *Birth Defects Res*. 2022;114(1):13–16.

## AINE. Eficacia y seguridad de los AINE en bebés: Una revisión exhaustiva de la literatura de los últimos 20 años (*Efficacy and safety of NSAIDs in infants: A comprehensive review of the literature of the past 20 years*)

Victoria C. Ziesenitz, Tatjana Welzel, Madelé van Dyk, et al

*Pediatr Drugs* 24, 603–655 (2022 noviembre). <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00514-1>  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40272-022-00514-1#citeas>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** ibuprofeno, dexibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, diclofenaco, ketorolaco, indometacina, ácido niflúmico, meloxicam, celecoxib, parecoxib, rofecoxib, ácido acetilsalicílico y nimesulida

## Resumen

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se utilizan habitualmente para tratar a bebés, niños y adolescentes de todo el mundo; sin embargo, a pesar de que hay pruebas suficientes de los efectos beneficiosos de los AINE en niños y adolescentes, se carece de datos exhaustivos en los bebés. La presente revisión resume lo que se sabe actualmente sobre la seguridad y eficacia, en los bebés, de los AINE para los que se dispone de datos, incluyendo ibuprofeno, dexibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, diclofenaco, ketorolaco, indometacina, ácido niflúmico, meloxicam, celecoxib, parecoxib, rofecoxib, ácido acetilsalicílico y nimesulida. Se ha documentado la eficacia de los AINE para diversas afecciones, como la fiebre y el dolor. Los AINE son también los principales pilares del tratamiento antiinflamatorio, por ejemplo, las enfermedades reumáticas inflamatorias pediátricas. Hay evidencia limitada sobre la seguridad de la mayoría de los AINE en los bebés.

Las reacciones adversas al fármaco pueden ser renales, gastrointestinales, hematológicas o inmunológicas. Dado que los AINE se encuentran entre los fármacos que más se utilizan en la población pediátrica, se pueden realizar estudios de seguridad y eficacia como parte de la rutina clínica normal, incluso en lactantes pequeños. Las fuentes de datos disponibles, como las historias clínicas (electrónicas), se deben utilizar para los análisis de seguridad y eficacia. A mayor escala, las bases de datos existentes, como los programas/redes de reacciones adversas a medicamentos, los sistemas nacionales de notificación espontánea y las historias clínicas electrónicas, se deben evaluar

utilizando métodos específicos para niños con el fin de detectar señales de seguridad pertinentes para niños de determinados grupos de edad o con ciertas patológicas. Para mejorar la seguridad de los AINE en los bebés, el tratamiento se debe iniciar con la dosis más baja apropiada para la edad o en función del peso. La duración del tratamiento y la cantidad de fármaco utilizado se debe evaluar periódicamente y se deben seguir los límites de dosis máxima y otras recomendaciones del fabricante o de los comités de expertos. El tratamiento de afecciones no crónicas, como la fiebre y el dolor agudo (postoperatorio), debe ser lo más breve posible. Los pacientes con enfermedades crónicas deben ser controlados periódicamente para detectar posibles efectos adversos de los AINE.

## Puntos clave

- Esta revisión resume la eficacia y seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) disponibles para tratar el dolor en los bebés (niños < 2 años).
- La mayor parte de la información que está disponible es para el ibuprofeno, el ketoprofeno y el ketorolaco.
- La mayoría de las indicaciones estudiadas son la fiebre y el dolor (peri- y) postoperatorio, para los que estos fármacos han demostrado ser eficaces.
- Los problemas de seguridad son los riesgos de hemorragia y los acontecimientos gastrointestinales o renales.
- También resumimos el uso de AINE para indicaciones especiales, por ejemplo, en el área de las enfermedades reumáticas inflamatorias pediátricas y en la cardiología pediátrica.



**¿Qué sabe Ud sobre los antagonistas dopaminérgicos?**

Therapeutics Initiative #139, diciembre de 2022

<https://www.ti.ubc.ca/es/2022/12/21/139-que-sabe-ud-sobre-los-antagonistas-dopaminergicos/> (de libre acceso en español)

En la mayoría de las ocasiones, Therapeutics Letter analiza la evidencia con objeto de concluir sobre los efectos habituales de los fármacos en grupos definidos de personas. El presente número pretende explicar la forma en la que los antagonistas de los receptores de dopamina (DA) pueden dañar a las personas. El uso seguro de estos medicamentos requiere que los médicos y pacientes identifiquen sus importantes efectos adversos, que no siempre se entienden bien.<sup>1</sup> La versión en línea de este artículo ofrece un enlace a videos de experiencias de pacientes que ilustran los problemas que surgen del bloqueo de la dopamina. Los pacientes dieron su consentimiento informado con la

esperanza de que los profesionales de la salud y estudiantes puedan apreciar mejor los daños potenciales, después de ver y escuchar sus experiencias.

Los antagonistas de los receptores de dopamina se prescriben ampliamente en Canadá. Estos fármacos incluyen todos los medicamentos antipsicóticos, los antieméticos comunes metoclopramida y proclorperazina, y domperidona (utilizada para promover la lactancia o el vaciado del estómago). El haloperidol, la metotrimeprazina y olanzapina también se usan para controlar las náuseas en los cuidados paliativos.

**Atidarsagén autotemcel (LIBMELDY) para la leucodistrofia metacromática**

Rev Prescrire 2022; 31 (243): 289-290

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)**Tags: trastorno motor, terapia génica**

Para niños menores de siete años, sobre todo antes de la aparición de los síntomas

**Ofrece una ventaja**

Los pacientes con leucodistrofia metacromática pierden las funciones motoras, sensoriales y cognitivas gradualmente y mueren de manera relativamente prematura dependiendo de la forma de la enfermedad que padezcan. En un ensayo clínico no comparativo —que incluyó una comparación indirecta con “controles históricos”— una única infusión de *atidarsagén autotemcel* pareció retrasar el progreso de los trastornos motores y cognitivos en los niños menores de siete años con una forma asintomática o débil de la enfermedad. El *atidarsagén autotemcel* también pareció reducir la mortalidad en algunos pacientes. Hay evidencia de muy baja calidad que sugiere que el tratamiento puede ser más eficaz cuando se administra antes de que aparezcan los síntomas. Los niños tratados se exponen al riesgo de efectos adversos graves asociados a los tratamientos previos a la infusión de *atidarsagén autotemcel* y, después, a los del *atidarsagén autotemcel*, sobre los que hasta ahora se sabe muy poco. En la práctica, el *atidarsagén autotemcel* es una opción que hay que considerar para los niños menores de siete años, sobre todo antes de que aparezcan los síntomas y tomando en cuenta las limitaciones de su evaluación.

**LIBMELDY - *atidarsagén autotemcel*** dispersión de células para infusión

• **2 x 10<sup>6</sup> a 10 x 10<sup>6</sup>** células autólogas por ml, incluyendo CD34+ células madre hematopoyéticas modificadas genéticamente para expresar el gen de la arilsulfatasa A humana sin mutaciones (en una o más bolsas que contienen de 10 ml a 20 ml de dispersión, cada una en un cartucho metálico)

Orchard Therapeutics

**■ Terapia génica**

■ **Indicación:** “*leucodistrofia metacromática* (...) en niños con formas infantiles tardías o juveniles tempranas, sin manifestaciones clínicas de la enfermedad [y] en niños con la forma juvenil temprana con manifestaciones clínicas tempranas

*de la enfermedad, que todavía puedan caminar de forma independiente y antes del inicio del deterioro cognitivo”.*  
[procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

**Comparar antes de decidir**

La leucodistrofia metacromática es una enfermedad neurodegenerativa rara que afecta el sistema nervioso central y el periférico. Es un trastorno genético causado por mutaciones en el gen que codifica la arilsulfatasa A (ARSA), una enzima que degrada los sulfátidos que forman parte de la mielina que cubre las fibras nerviosas. Estas mutaciones ocasionan un déficit de arilsulfatasa A y una acumulación de sulfátidos en diferentes células, sobre todo en las del sistema nervioso. Esto provoca una desmielinización del sistema nervioso central y el periférico [1-4].

**El progreso de los síntomas varía según la edad en que inicia la enfermedad.** La edad en la que comienza la enfermedad y la rapidez con la que progresan los síntomas depende en gran medida de la actividad residual de la arilsulfatasa A, lo que a su vez depende de la naturaleza de las mutaciones de cada alelo del gen ARSA. En todos los casos, la enfermedad progresa gradualmente hasta que el paciente queda postrado en cama, con una pérdida completa de las funciones motoras, sensoriales y cognitivas. Los pacientes mueren por las complicaciones de la enfermedad, que suelen ser infecciones y, a menudo, neumonía. La leucodistrofia metacromática se clasifica en tres formas clínicas, dependiendo de la edad a la que aparecen los síntomas [2,3].

La forma infantil tardía aparece antes de los 30 meses. Representa casi la mitad de todos los casos y suele comenzar con síntomas motores y sensoriales. Los trastornos cognitivos aparecen más tarde. La mayoría de los niños mueren durante los cinco años posteriores a la aparición de los síntomas [2,3].

La forma juvenil aparece entre los 30 meses y los 16 años. Representa del 20% al 30% de los casos y suele comenzar con síntomas cognitivos y psiquiátricos, y problemas conductuales. Los trastornos motores generalmente aparecen más tarde. La mayoría de los pacientes muere antes de los 20 años [3,4].



La forma adulta aparece después de los 16 años. Representa entre el 15% y el 20% de los casos y suele comenzar con dificultades en la escuela o el trabajo, trastornos psiquiátricos o problemas conductuales. A veces, la enfermedad empeora en el transcurso de varias décadas [3].

**No existe una cura conocida.** A mediados de 2022, no existe una cura conocida para la leucodistrofia metacromática. El tratamiento busca aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente tanto como sea posible [2-4].

A veces se ofrece a los pacientes con la forma juvenil o adulta de la enfermedad con pocos o ningún síntoma un trasplante de células madre hematopoyéticas de un donante para corregir la deficiencia enzimática, al menos en parte. Los principales riesgos de este tratamiento son la enfermedad de injerto contra huésped y

los efectos adversos asociados al uso prolongado de inmunosupresores [1,2,3,5].

#### Revisión bibliográfica y metodología

1. Beerepoot S et al. "Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective" *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14 (240): 13 pages.
2. NORD "Metachromatic leukodystrophy". [www.rarediseases.org](http://www.rarediseases.org) accessed 26 October 2021: 7 pages.
3. Gomez-Ospina N "Arylsulfatase A deficiency". In: GeneReviews, University of Washington, Seattle 1993-2021: 26 pages.
4. HAS - Commission de la transparence "Avis-Libmeldy" 21 April 2021: 50 pages.
5. Prescrire Editorial Staff "Betibeglogene autotemcel - Zynteglo". In certain forms of severe beta thalassaemia: despite the uncertainties, an option for achieving transfusion independence in the absence of a compatible donor" *Prescrire Int* 2020; 29 (221): 290-291.

### Aspirina diaria en dosis bajas y riesgo de caídas graves y fracturas en personas mayores sanas. Un subestudio del ensayo clínico aleatorizado ASPREE (*Daily low-dose aspirin and risk of serious falls and fractures in healthy older people.*

*A substudy of the ASPREE randomized clinical trial*)

Anna L. Barker, Renata Morello, Le Thi Phuong Thao et al

*JAMA Intern Med.* 2022;182(12):1289-1297. doi:[10.1001/jamainternmed.2022.5028](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.5028)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

**Tags:** ácido acetil salicílico, fracturas óseas, riesgo de fractura ósea, riesgo de caída

#### Puntos clave

**Pregunta.** La aspirina diaria a dosis bajas ¿reduce las fracturas y las caídas graves en personas mayores sanas?

**Hallazgos.** En este subestudio de un ensayo aleatorizado controlado con placebo, el riesgo de tener una primera fractura fue similar en los grupos que recibieron aspirina y en los grupos placebo, pero el riesgo de caída grave fue mayor en el grupo de aspirina (total de caídas 884 frente a 804), diferencia estadísticamente significativa.

**Significado.** Los hallazgos indican un posible riesgo adicional para las personas mayores que utilizan aspirina a dosis bajas.

#### Resumen

**Importancia.** Las caídas y fracturas son frecuentes y perjudiciales para la salud de las personas mayores. Se ha descrito que la aspirina reduce la fragilidad ósea y ralentiza la pérdida de masa ósea.

**Objetivo.** Determinar si una aspirina diaria a dosis bajas (100 mg) reduce el riesgo de fracturas o caídas graves (hospitalizaciones relacionadas con caídas) entre las personas mayores sanas.

**Diseño, entorno y participantes.** Este subestudio de un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo estudió a los hombres y las mujeres (adultos mayores) que se atendían en 16 centros principales del sureste de Australia. El subestudio ASPREE-FRACTURE se realizó como parte del componente australiano del ensayo ASPREE. Entre 2010 y 2014 se reclutaron voluntarios sanos (sin enfermedades cardiovasculares, demencia o discapacidad física) de 70 años o más que vivían en la comunidad para participar en el ensayo ASPREE. Los

participantes potencialmente elegibles fueron identificados por médicos y personal del ensayo, y se les envió una carta de invitación a participar. Se evaluó la idoneidad de los participantes interesados. Los participantes elegibles que obtuvieron la autorización del médico y fueron adherentes a un ensayo de medicación de 4 semanas fueron asignados al azar. Los datos se analizaron entre el 17 de octubre de 2019 y el 31 de agosto de 2022.

**Intervenciones.** Los participantes en el grupo de intervención recibieron una dosis diaria de 100 mg de aspirina oral con recubrimiento entérico (dosis baja). El grupo control recibió un comprimido diario idéntico de placebo con recubrimiento entérico.

**Medidas principales de resultados.** El resultado primario de ASPREE-FRACTURE fue la aparición de cualquier fractura. El resultado secundario fue la caída grave que requirió ingreso hospitalario.

**Resultados.** En total, se reclutaron 16.703 personas con una mediana (IQR) de edad de 74 (72-78) años, y 9.179 (55,0%) eran mujeres. En el análisis se incluyó a 8.322 participantes en el grupo de la intervención y 8.381 participantes en el grupo control, y se produjeron 2.865 fracturas (resultado primario) y 1.688 caídas graves (resultado secundario) durante la mediana de seguimiento de 4,6 años. Aunque no hubo diferencias en el riesgo de sufrir una primera fractura entre los participantes en la intervención y los del grupo control (cociente de riesgos, 0,97; IC del 95%, 0,87-1,06;  $p = 0,50$ ), la aspirina se asoció con un mayor riesgo de caídas graves (caídas totales 884 frente a 804; cociente de tasas de incidencia, 1,17; IC del 95%, 1,03-1,33;  $p = 0,01$ ). Los resultados se mantuvieron en los análisis ajustados por covariables que se sabe que influyen en el riesgo de fracturas y caídas.

**Conclusiones y relevancia.** En este subestudio de un ensayo clínico aleatorizado, la aspirina a dosis bajas no redujo el riesgo de fracturas, mientras que aumentó el riesgo de caídas graves, lo que se suma a la evidencia existente de que este agente proporciona poco beneficio favorable a una población de adultos mayores sanos y blancos.

**Registro del ensayo.** Este subestudio está registrado en el Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ACTRN12615000347561).

### ¿Se debe seguir recomendando la aspirina para la prevención cardiovascular primaria?

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (1)*

**Tags: ácido acetil salicílico, cáncer colorrectal, eventos cardiovasculares, eventos hemorrágicos, hemorragias, ASPREE, ASCEND**

En un artículo publicado en JAMA [1], Allan S Brett discute la última guía del grupo de trabajo de servicios preventivos de EE UU (*The US Preventive Services Task Force - USPSTF*) que habla del uso de la aspirina en la prevención cardiovascular primaria. A continuación, traducimos algunos de los párrafos más importantes.

La guía no recomienda que nadie tome aspirina como medida preventiva [2] y desaconseja específicamente que las personas de 60 años o más inicien el tratamiento con aspirina (recomendación D en el sistema de clasificación del USPSTF). Sin embargo, para las personas de 40 a 59 años con un riesgo cardiovascular a 10 años igual o superior al 10%, la guía aconseja que los médicos y sus pacientes tomen decisiones individualizadas sobre el inicio de la profilaxis con aspirina (recomendación C). Existe al menos una certeza moderada de que el beneficio neto es pequeño" [3].

Estas recomendaciones se basan en una revisión actualizada que incluyó 11 ensayos aleatorizados que testaron la efectividad de dosis bajas de aspirina (100 mg/día o menos) para la prevención primaria [4]. Esta revisión documentó una reducción relativa del 10% en los eventos cardiovasculares graves (sin reducir la mortalidad) y un aumento relativo del 44% en los eventos hemorrágicos graves, tras consumir aspirina entre 4 y 10 años. Sin embargo, las diferencias absolutas en los resultados cardiovasculares compuestos e individuales oscilaron entre 2,5 eventos menos y 1,2 eventos más por cada 100 usuarios de aspirina; y para los eventos hemorrágicos graves, compuestos e individuales, las diferencias absolutas oscilaron entre 0,07 eventos menos y 1,0 eventos más por cada 100 usuarios.

El USPSTF también revisó los resultados en el cáncer colorrectal y encontró que la evidencia era inadecuada para incluir la prevención del cáncer colorrectal en la evaluación del balance beneficio-daño de la aspirina.

Un avance importante entre las versiones de la guía de 2016 y la actual fue la inclusión de tres grandes ensayos clínicos publicados en 2018. Se trata de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo que estudiaron la efectividad de la aspirina en la prevención primaria. En total involucraron a más de 47.000 pacientes a los que dieron entre 5 y 7 años de seguimiento. ARRIVE incluyó a personas de 55 años o más con múltiples factores de riesgo (no diabéticas) y un riesgo cardiovascular estimado a 10 años del 17 %; y no encontró evidencia de beneficio cardiovascular y sí un pequeño aumento

estadísticamente significativo de hemorragias gastrointestinales [5].

ASPREE incluyó a personas de 65 años o más (con o sin factores de riesgo cardiovascular); no identificó ningún beneficio cardiovascular significativo, pero sí un aumento significativo de 0,7 puntos porcentuales en la mortalidad y un aumento de 1 punto porcentual en las hemorragias graves [6].

El estudio ASCEND incluyó exclusivamente a diabéticos (de 40 años o más); en él se observó una disminución de 1 punto porcentual en los episodios cardiovasculares y un aumento de 1 punto porcentual en las hemorragias graves [7].

En comparación con los ensayos más antiguos, estos ensayos se realizaron en poblaciones más contemporáneas, que probablemente controlan mejor su presión arterial y los lípidos y tienen una prevalencia inferior del tabaquismo que los participantes en estudios previos. En conjunto, estos ensayos más recientes arrojan dudas sobre el beneficio neto de la profilaxis con aspirina en la práctica clínica.

Tres aspectos de la nueva declaración de recomendaciones del USPSTF merecen un comentario adicional. En primer lugar, las recomendaciones se refieren explícitamente a la iniciación de la aspirina. Por lo tanto, los médicos no disponen de orientaciones explícitas sobre el tratamiento de los muchos pacientes que ya toman ácido acetilsalicílico para la prevención primaria.

En una breve declaración, los autores del USPSTF indican que "para los pacientes que han comenzado a tomar ácido acetilsalicílico... puede ser razonable considerar dejar de tomarlo en torno a los 75 años" [6], según un modelo de microsimulación. Aunque no lo dicen, es de suponer que los autores se refieren a las personas que empezaron a tomar ácido acetilsalicílico antes de los 60 años.

En segundo lugar, la decisión de iniciar el tratamiento con ácido acetilsalicílico en personas de 40 a 59 años depende en gran medida del riesgo a 10 años de sufrir eventos cardiovasculares, utilizando las estimaciones del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) [8]. Los autores del USPSTF reconocen que en varios estudios de validación externa este sistema predice en exceso el riesgo cardiovascular, y recuerdan adecuadamente a los médicos que la predicción del riesgo cardiovascular es "imprecisa e imperfecta a nivel individual" [2]. Esta fuente de incertidumbre está en evidente tensión con el uso específico que hace la guía de utilizar el umbral del 10% para el riesgo

cardiovascular y presenta un reto a la hora de individualizar las decisiones de iniciar el uso de aspirina.

En tercer lugar, el proceso de individualización de las decisiones debe incluir estimaciones comprensibles del beneficio y el daño absolutos (reconociendo su imprecisión). Dichas estimaciones, descritas brevemente más arriba, se detallan en la Revisión de la Evidencia (en el Cuadro 2, del artículo original) [4], pero no en la Declaración de Recomendaciones.

¿Cómo deben utilizar los médicos esta nueva Recomendación? Los médicos no deben iniciar el tratamiento con aspirina para la prevención primaria en los pacientes de 60 años o más; no es necesario que el médico inicie una discusión sobre la profilaxis con aspirina, excepto para preguntar si los pacientes ya están tomando aspirina por decisión propia. Los tres ensayos aleatorizados de 2018 [5-7] también aportan apoyo indirecto para suspender la aspirina en pacientes de este grupo de edad que ya la están tomando para la prevención primaria. Para los pacientes de 40 a 59 años, la definición de la recomendación C es clave. Al afirmar que las intervenciones C pueden "ofrecerse de forma selectiva... en función del criterio profesional y las preferencias del paciente", el USPSTF deja a los médicos en libertad para decidir si inician conversaciones sobre la profilaxis con ácido acetilsalicílico en pacientes de este grupo de edad y cuándo.

#### Referencias:

1. Brett AS. Should Patients Take Aspirin for Primary Cardiovascular Prevention? Updated Recommendations from the US Preventive

- Services Task Force *JAMA*. 2022;327(16):1552-1554. doi:10.1001/jama.2022.2460
2. US Preventive Services Task Force. Aspirin use to prevent cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. Published April 26, 2022. doi:10.1001/jama.2022.4983
3. US Preventive Services Task Force. Grade definitions. Published June 2018. Accessed March 28, 2022. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/about-uspstf/methods-and-processes/grade-definitions>
4. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, Bean SI, Senger CA. Aspirin use to prevent cardiovascular disease and colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. Published April 26, 2022. doi:10.1001/jama.2022.3337
5. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036-1046. doi:10.1016/S0140-6736(18)31924-X
6. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509-1518. doi:10.1056/NEJMoa1805819
7. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al; ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529-1539. doi:10.1056/NEJMoa1804988
8. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-2959. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.005

### Brivaracetam (BRIVIACT) para la epilepsia focal a partir de los dos años

*Rev Prescrire* 2022; 31 (243): 294

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** levetiracetam, Keppra

#### Nada nuevo

En pacientes mayores de 16 años que aún padecen convulsiones focales a pesar de usar uno o más antiepilépticos, añadir *brivaracetam* (Briviact - UCB Pharma) no ha demostrado representar un avance en comparación con el *levetiracetam* (Keppra u otras marcas). Estos dos antiepilépticos son muy similares, tanto en la eficacia como en el perfil de efectos adversos [1].

Ahora se ha autorizado el *brivaracetam* para su uso a partir de los 2 años. Esta ampliación de la indicación no se basó en ensayos clínicos comparativos. El efecto antiepiléptico en niños se ha extrapolado principalmente de los efectos conocidos en los pacientes de 16 años o mayores y de los datos de la farmacocinética [2]. El *brivaracetam* conlleva un riesgo, en

especial, de trastornos neuropsiquiátricos, neutropenia y lesión hepática [3].

Como señaló la EMA en su informe de evaluación, los datos provistos por la empresa no permiten determinar los efectos a largo plazo del *brivaracetam* sobre el crecimiento, la función endocrina, la maduración sexual y el desarrollo neuropsicológico de los niños [2].

#### Revisión de la literatura hasta el 11 de julio de 2022

1. "Brivaracetam and partial seizures. A commercial ploy with a levetiracetam "me-too"" *Prescrire Int* 2017; 26 (188): 292-293.
2. EMA - CHMP "Public assessment report for Briviact. EMEA/H/C/003898/II/0010/G" 31 May 2018: 112 pages + "Public assessment report for Briviact. EMEA/H/C/003898/II/0032/G" 27 January 2022: 86 pages.
3. "Lévétiracétam et brivaracétam" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

### Caplacizumab (CABLIVI) y púrpura trombocitopénica trombótica adquirida en adolescentes

*Rev Prescrire* 2022; 31 (243): 295

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** trombosis, factor de Von Willebrand, caplacizumab

#### Nada nuevo

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida es una enfermedad rara que cuando no se trata casi siempre es mortal en pocos días. Se caracteriza por una combinación de daños a un

conjunto grande de órganos por las múltiples trombosis, la trombocitopenia relacionada con la agregación plaquetaria dentro de los trombos y la anemia hemolítica. La enfermedad se vincula a un aumento de los niveles del factor de Von Willebrand, una proteína procoagulante [1,2]. El tratamiento de un episodio se basa en el intercambio plasmático, normalmente durante varios días. Las recaídas son frecuentes, a menudo después de un intervalo relativamente corto, pero a veces ocurren después de varios años [1].

El *caplacizumab* es un anticuerpo monoclonal que se dirige contra el factor de Von Willebrand. En la UE, fue autorizado para tratar a adultos con púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, sin tener pruebas tangibles de que represente un avance terapéutico. Es probable que tenga un efecto sobre la trombocitopenia, pero sin una eficacia demostrada en términos de mortalidad, trombosis o recaídas. Por otro lado, conlleva un riesgo de hemorragias graves [1].

Ahora el *caplacizumab* también ha sido autorizado para el uso en adolescentes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg. Esta autorización se basa en una simple extrapolación de los datos disponibles en adultos, sin una evaluación clínica específica [2,3]. La dosis para los adolescentes, que es idéntica a la que se usa en adultos, se recomendó en base a modelado farmacocinético [2,3].

#### Revisión de la literatura hasta el 12 de julio de 2022

1. “Caplacizumab (Cablivi<sup>®</sup>) et purpura thrombotique thrombopénique acquis” *Rev Prescrire* 2019; 39 (433): 818 (complete digital version: 4 pages).
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Cablivi. EMEA/H/C/004426/II/0021” 30 April 2020: 15 pages.
3. EMA “SmPC-Cablivi” 25 November 2021.

### Clopidogrel en combinación con aspirina para prevenir la recurrencia del ictus isquémico

*Rev Prescrire* 2022; 31 (240): 207

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** ácido acetil salicílico, ictus, antiplaquetario, trombosis

#### Puede ser de ayuda

Después de un ictus isquémico o un ictus isquémico transitorio (IIT), cuando no hay prótesis valvulares o cardiopatías que predispongan al paciente a padecer una embolia (o ictus), el medicamento de primera línea para reducir el riesgo de recurrencia es la *aspirina* en una dosis baja [1,2]. El *clopidogrel* (Plavix – Sanofi Aventis u otras marcas) es otro antiplaquetario con un mecanismo de acción diferente al de la *aspirina*. En la UE, está autorizado para usar en combinación con la *aspirina* durante las 24 horas posteriores a un IIT con un riesgo de moderado a alto de sufrir un accidente cerebrovascular (ACV) o un ictus isquémico menor; después, se continúa con *aspirina* como único antiplaquetario [3].

La evaluación del *clopidogrel* para tratar este problema clínico se basó en dos ensayos clínicos que incluyeron en total a un poco

más de 10.000 pacientes [1,2]. En estos ensayos clínicos, el combinar *clopidogrel* con *aspirina* durante tres o cuatro semanas redujo el riesgo de eventos isquémicos recurrentes: previno aproximadamente un ictus por cada 30 a 60 pacientes a los tres meses. Sin embargo, no demostró su eficacia en términos de disminuir la mortalidad o el riesgo de discapacidad, a pesar de haber incluido a un número grande de pacientes. Además, hubo un aumento de episodios de hemorragias graves en uno de los estudios. El riesgo de hemorragia aumenta con el paso del tiempo, mientras que la eficacia es más marcada durante el mes posterior al evento isquémico, lo que reduce el beneficio de tomar dos antiplaquetarios durante más de un mes [1,2].

#### Revisión de la literatura hasta el 7 de marzo de 2022

1. “Ischaemic stroke. Addition of clopidogrel to aspirin to prevent recurrence?” *Prescrire Int* 2017; 26 (187): 274-275.
2. “Minor ischaemic stroke and antiplatelet drugs. Very little advantage from adding clopidogrel to aspirin” *Prescrire Int* 2019; 28 (202): 77.
3. EMA “SPC-Plavix” 25 November 2021: 27 pages.

### Daratumumab + lenalidomida + dexametasona como tratamiento de primera línea para algunos mielomas múltiples

*Rev Prescrire* 2022; 31 (241): 238

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** MAIA, bortezomib, neutropenia, linfopenia, neumonía, infecciones, diarrea, fractura ósea, síncope

- Añadir *daratumumab* a la combinación de *lenalidomida* + *dexametasona* es una opción para algunos de los pacientes en los que no es posible realizar un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Para los pacientes con mieloma múltiple sintomático en los que no es posible realizar un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, la combinación de *lenalidomida* + *dexametasona* es uno de los tratamientos de primera línea. En un ensayo clínico, después de una mediana de seguimiento de los pacientes de siete años, añadir *bortezomib* (un inhibidor del proteasoma 26S) a este

protocolo redujo la mortalidad en aproximadamente un 10% en términos absolutos: a 45% en comparación con el 55% en el grupo de *lenalidomida* + *dexametasona*, a costa de un aumento de los efectos adversos graves, incluyendo neuropatía periférica y trastornos gastrointestinales y pulmonares [1].

En 2019, se autorizó el uso del *daratumumab* en combinación con *lenalidomida* + *dexametasona* como tratamiento de primera línea en la UE, al igual que sucedió con el *bortezomib* [1].

La autorización del *daratumumab* como parte del protocolo se basó en el análisis preliminar de un estudio (MAIA) que comparó, sin cegamiento, la combinación de *daratumumab* +

lenalidomida + dexametasona con la de lenalidomida + dexametasona en 737 pacientes [1,2]. Aproximadamente el 44% de los pacientes eran mayores de 75 años [2]. Cuando se hizo este análisis, que se realizó después de una mediana de seguimiento de 28 meses, aproximadamente el 18% de los pacientes en cada grupo había muerto (138 muertes en total) [1].

El protocolo del ensayo clínico incluyó un segundo análisis preliminar que se realizaría después de la muerte de alrededor de 260 pacientes. Los resultados detallados de este análisis se publicaron a finales de 2021 [2].

**Una reducción del 10% en la mortalidad en términos absolutos, después de una mediana de seguimiento de alrededor de 5 años.** Cuando se hizo este análisis, la mediana de seguimiento era de 56 meses, es decir, de casi 5 años [2]. El 32% de los pacientes en el grupo de *daratumumab* había fallecido, frente al 42% de los controles (una diferencia estadísticamente significativa según el protocolo del estudio). Se realizaron análisis de subgrupo con los pacientes menores o mayores de 75 años (un criterio de estratificación que se aplicó al hacer la aleatorización). Entre los pacientes menores de 75 años, la mortalidad fue del 25% en el grupo de *daratumumab* frente al 38% (una diferencia estadísticamente significativa). Sin embargo, no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre los grupos en los pacientes mayores de 75 años (41% frente a 47%, respectivamente) [2].

Cuando se realizó este análisis, el 57% de los pacientes en el grupo de *daratumumab* estaban vivos y libres de progresión del mieloma (según criterios de laboratorio y de imágenes), frente al 41% de los controles ( $p < 0,0001$ ) [2].

**Infecciones, cánceres, fracturas.** Durante el transcurso del estudio, se informó un evento adverso grave en el 77% de los pacientes en el grupo de *daratumumab*, frente al 70% de los controles [2].

Este estudio evidenció los efectos adversos ya conocidos del *daratumumab*, en particular la neutropenia, la linfopenia, la

neumonía, las infecciones y la diarrea [2]. Por ejemplo, se informó una infección que se consideró grave en el 41% de los pacientes en el grupo de *daratumumab*, frente al 29% de los controles [2].

Además, en el grupo de *daratumumab* fueron más frecuentes algunas fracturas, en especial las de fémur, costillas y muñeca. Se desconoce hasta qué punto estas fracturas se relacionaron con las caídas y el síncope, que también fueron más frecuentes en el grupo de *daratumumab* que en el grupo control: 38 caídas frente a 25, y 21 casos de síncope frente a 12, respectivamente [2].

La duración relativamente larga del seguimiento también permitió que se observaran más cánceres en el grupo de *daratumumab*: se informó en el 20% de los pacientes, frente al 13% de los controles. Fueron en su mayoría cánceres de piel, en el 14% de los pacientes en el grupo de *daratumumab*, frente al 7% de los controles (incluyendo 4 melanomas frente a 1, respectivamente) [2].

**En la práctica,** para los pacientes con mieloma múltiple para los que el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas no es posible, las opciones de primera línea son la combinación de *lenalidomida + dexametasona* sin ningún otro fármaco o junto con *bortezomib* o *daratumumab*. Con la primera opción, las probabilidades de supervivencia a los 5-7 años se reducen en aproximadamente un 10%. Sin embargo, la segunda opción expone a los pacientes a frecuentes efectos adversos graves, incluyendo neuropatía periférica, trastornos gastrointestinales y pulmonares con *bortezomib*, y neutropenia, linfopenia, neumonía, infecciones y diarrea con *daratumumab*.

#### Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Daratumumab - Darzalex<sup>o</sup> as part of first-line treatment for certain types of multiple myeloma” *Prescrire Int* 2021; 30 (226): 133.
2. Facon T et al. “Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial” *Lancet Oncol* 2021; 22 (11): 1582-1596 + appendix: 185 pages.

Fluoroquinolonas. **Asociación del tratamiento con fluoroquinolonas a dosis más altas con acontecimientos adversos graves en adultos mayores con enfermedad renal crónica avanzada** (*Association of higher-dose fluoroquinolone therapy with serious adverse events in older adults with advanced chronic kidney disease*)

F.T. Muanda, M.M. Sood, M.A. Weir, et al.

*JAMA Netw Open*, 2022;5(8):e2224892. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.24892

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

**Tags:** insuficiencia renal, diálisis renal, prescripción de fluoroquinolonas, trastorno del sistema nervioso, trastorno psiquiátrico, problema del colágeno. **Hipoglucemia, desprendimiento de retina**

#### Puntos clave

**Pregunta.** El tratamiento con dosis más altas de fluoroquinolonas comparado con una dosis menor ¿Se asocia con un mayor riesgo de acontecimientos adversos graves entre los pacientes de edad avanzada con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada?

**Hallazgos.** En este estudio de cohortes con 11.917 pacientes de edad avanzada con ERC avanzada, el tratamiento con fluoroquinolonas a dosis más altas frente a dosis inferiores se asoció con un mayor riesgo de obtener un resultado compuesto: una visita al hospital con trastornos del sistema nervioso y/o psiquiátricos, hipoglucemia o un evento asociado al colágeno.

**Significado.** Estos hallazgos sugieren que las fluoroquinolonas se deben prescribir con precaución, y a dosis más bajas entre los adultos mayores con ERC avanzada.



## Resumen

**Importancia.** Se necesitan datos basados en población para informar sobre la prescripción segura de las fluoroquinolonas (antibióticos) a pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada.

**Objetivo.** Cuantificar el riesgo a 14 días de tener que acudir a una visita hospitalaria por un trastorno del sistema nervioso y/o psiquiátrico, hipoglucemia o un acontecimiento asociado al colágeno entre los pacientes con ERC avanzada a los que se ha prescrito recientemente una fluoroquinolona a dosis más altas comparado con dosis inferiores.

**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio de cohortes basado en la población de Ontario, Canadá (con datos recabados entre el 1 de enero de 2008 y el 17 de marzo de 2020) utilizó datos de atención a la salud para identificar a los nuevos usuarios de fluoroquinolonas. Los participantes fueron adultos de 66 años o más con ERC avanzada (una tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pero que no recibían diálisis). El análisis de los datos se realizó entre el 1 de enero y el 30 de abril de 2021.

Una nueva prescripción de fluoroquinolona a dosis más altas (ciprofloxacino, 501-1000 mg/día; levofloxacino, 501-750 mg/día; o norfloxacino, 401-800 mg/día) frente a una fluoroquinolona de dosis más baja (ciprofloxacino, 500 mg/día; levofloxacino, 250-500 mg/día; o norfloxacino, 400 mg/día).

**Principales medidas de resultado.** El resultado primario fue el riesgo a 14 días de tener que acudir al hospital por un trastorno del sistema nervioso y/o psiquiátrico, hipoglucemia o un acontecimiento asociado al colágeno. Los resultados secundarios incluyeron una visita al hospital por sepsis, desprendimiento de

retina u otras tendinopatías, hospitalización por todas las causas, mortalidad por todas las causas y muerte súbita cardiaca. Se utilizó la ponderación de la probabilidad inversa de tratamiento en la puntuación de propensión para equilibrar la salud basal en los grupos de comparación. Los cocientes de riesgos ponderados y las diferencias de riesgos se obtuvieron mediante regresión de Poisson modificada y regresión binomial, respectivamente.

**Resultados.** De los 11.917 pacientes (mediana de edad, 83 años [IQR, 77-89 años]; 7.438 mujeres [62,4%]; mediana de eGFR, 25 [IQR, 21-28] mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) incluidos en el análisis, 5.482 (46,0%) recibieron una dosis más alta y 6.435 (54,0%) recibieron una dosis más baja de fluoroquinolona. Tras la ponderación, el resultado compuesto primario -visita hospitalaria por trastornos del sistema nervioso y/o psiquiátrico, hipoglucemia o un evento asociado al colágeno- se produjo en 68 de 5.482 pacientes (1,2%) tratados con una fluoroquinolona a dosis más alta y en 47 de los 5.516 (0,9%) tratados con una fluoroquinolona de dosis más baja (cociente de riesgos ponderado, 1,45 [IC del 95%, 1,01-2,08]; diferencia de riesgos ponderada, 0,39% [IC del 95%, 0,01%-0,76%]). El riesgo de sepsis, desprendimiento de retina, hospitalización por todas las causas, mortalidad por todas las causas y muerte súbita cardiaca no difirió significativamente entre los grupos.

**Conclusiones y relevancia.** Estos resultados sugieren que los pacientes de edad avanzada con ERC avanzada a los que se prescribió una fluoroquinolona a una dosis superior a la recomendada tuvieron una probabilidad significativamente mayor de experimentar el resultado compuesto de una visita hospitalaria por trastorno del sistema nervioso y/o psiquiátrico, hipoglucemia o un acontecimiento asociado al colágeno, aunque el riesgo absoluto de estos acontecimientos fue inferior al 2%.

## Ipilimumab (YERVOY) + nivolumab (OPDIVO) para algunos mesoteliomas pleurales inoperables

*Rev Prescrire* 2022; 31 (242): 266

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** Inmunoestimulantes, inhibidores de los puntos de control inmunitario, pemextrel, quimioterapia, cisplatino, anti-CTLA-4, anti-PD-1

### Puede ser de ayuda

En un ensayo clínico sin enmascaramiento con 605 pacientes, combinar *ipilimumab* y *nivolumab* extendió la mediana de supervivencia por 4 meses en comparación con la quimioterapia basada en una sal de platino + *pemextred*, pero solo en los pacientes con cáncer no epitelioide, el tipo histológico más común de mesotelioma. Se informó un aumento de los efectos adversos graves con los dos inmunoestimulantes, que ocurrió en el 21% de los pacientes frente al 8% con la quimioterapia.

Bristol-Myers Squibb

**YERVOY - ipilimumab** concentrado para solución para infusión intravenosa

**OPDIVO - nivolumab** concentrado para solución para infusión intravenosa

■ **Inmunoestimulantes inhibidores de los puntos de control inmunitario; anti-CTLA-4 (ipilimumab) y anti-PD-1 (nivolumab)**

■ **Nueva indicación:** *ipilimumab* y *nivolumab* en combinación como “tratamiento de primera línea para pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable” [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 360 mg de nivolumab cada tres semanas y 1 mg/kg de ipilimumab cada seis semanas durante un máximo de dos años.

Los mesoteliomas malignos son cánceres raros que se originan en el mesotelio de las superficies serosas (en la mayoría de los casos, en la pleura) [1,2]. La progresión varía según el estado general de salud y el género del paciente, la presencia de invasión de los ganglios linfáticos y el tipo histológico (epitelioide —el más común— o no epitelioide) [3]. A pesar de recibir tratamiento, el 50% de los pacientes mueren entre los 6 y 18 meses después de haber sido diagnosticados [1]. Cuando la cirugía no es posible, el tratamiento se basa en quimioterapia citotóxica con una combinación de *cisplatino* (una sal de platino) y *pemextred* (un antifolato). En un ensayo clínico con 456 pacientes, esta combinación alargó la supervivencia por

aproximadamente tres meses, en comparación con el *cisplatino* solo (mediana de 12 meses frente a 9), a costa de muchos efectos adversos, algunos graves [1,4].

El *ipilimumab* y el *nivolumab* son anticuerpos monoclonales inmunoestimulantes que están autorizados como combinación para tratar un conjunto de cánceres, principalmente el cáncer de pulmón [5]. Ahora esta combinación también ha sido autorizada como tratamiento de primera línea para los pacientes con mesotelioma pleural maligno inoperable [2,3].

Esta autorización se basa en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento con 605 pacientes (edad media de 68 años). El estudio comparó el tratamiento con *ipilimumab* + *nivolumab*, administrados durante un máximo de 24 meses, con 6 ciclos de quimioterapia con una sal de platino + *pemextred* [2,3,6]. Antes de la aleatorización, se estratificó a los pacientes según el tipo histológico de su cáncer: epitelioide (75% de los pacientes) o no epitelioide (25%). A pesar de la enfermedad, los pacientes gozaban de una buena salud en general. El 85% padecía un mesotelioma pleural metastásico avanzado que aún no había sido tratado.

Se hizo un análisis preliminar —planeado en el protocolo— después de una mediana de seguimiento de 30 meses (con un mínimo de 22 meses) y después de que hubieran ocurrido 419 muertes (es decir, el 89% del número planeado para el análisis final según el protocolo). En el momento de hacer el análisis preliminar, el 66% de los pacientes en el grupo de *ipilimumab* + *nivolumab* habían muerto, frente al 73% en el grupo tratado con quimioterapia. La mediana de supervivencia global se alargó en el grupo de *ipilimumab* + *nivolumab*: 18,1 meses frente a 14,1 meses ( $p=0,002$ ). Dado que la diferencia fue estadísticamente significativa, este se convirtió en el análisis final, de acuerdo con el protocolo del estudio. La supervivencia global se alargó en los pacientes con cáncer no epitelioide (17 meses frente a 9), pero no

en los pacientes con cáncer epitelioide (aproximadamente 17 meses en cada grupo) [3].

Este ensayo clínico se ejecutó sin enmascaramiento, lo que le quita solidez al análisis de los efectos adversos. Este estudio no reveló ningún efecto adverso desconocido del *ipilimumab* o el *nivolumab* [2,3,5,6]. Estos dos inmunoestimulantes conllevan un riesgo principalmente de trastornos relacionados con el sistema inmunitario que afectan a varios órganos [5]. En el grupo de *ipilimumab* + *nivolumab*, aproximadamente el 21% de los pacientes padecieron un efecto adverso grave frente al 8% en el grupo tratado con quimioterapia. Hubo tres muertes atribuidas a la combinación de *ipilimumab* + *nivolumab* (relacionadas con neumonía intersticial, daño neurológico e insuficiencia cardíaca aguda), frente a una muerte en el grupo tratado con quimioterapia (relacionada con la inmunosupresión) [2,3].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Bristol-Myers Squibb nos proveyó documentos administrativos.

#### Revisión de la literatura hasta el 10 de mayo de 2022

1. Tsao AS et al. "Systemic treatment for unresectable malignant pleural mesothelioma" UpToDate. www.uptodate.com accessed 24 March 2022: 25 pages.
2. HAS - Commission de la transparence "Avis-Opdivo/Yervoy" 17 November 2021: 29 pages.
3. EMA - CHMP "Public assessment report for Yervoy/Opdivo. EMEA/H/C/xxxx/WS/1881" 22 April 2021: 164 pages.
4. Prescrire Editorial Staff "Pemetrexed, pleural mesothelioma: a first encouraging trial" *Prescrire Int* 2005; 14 (80): 212-215.
5. Prescrire Editorial Staff "Ipilimumab (Yervoy®) and nivolumab (Opdivo®), in combination with other cytotoxic drugs, as first-line treatment for certain lung cancers" *Prescrire Int* 2022; 31 (237): 124.
6. Baas P et al. "First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicenter, randomised, open-label, phase 3 trial" *Lancet* 2021; 397: 375-386.

### Nivolumab (OPDIVO) como tratamiento adyuvante para algunos cánceres de esófago

*Rev Prescrire* 2022; 31 (243): 290

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** Inmunoestimulante, inhibidor de los puntos de control inmunitario, anti PD-1

#### Nada nuevo

A mediados de 2022, un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo con 794 pacientes no ha demostrado que aumente la supervivencia. Retrasa la recaída, pero acarrea efectos adversos que en ocasiones son graves.

Bristol-Myers Squibb

**OPDIVO - nivolumab** concentrado para solución para infusión intravenosa

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

■ **Nueva indicación:** tratamiento adyuvante (como monoterapia) para el cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica en pacientes con enfermedad residual a pesar de haber recibido quimiorradioterapia neoadyuvante previa. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 240 mg cada 2 semanas durante las primeras 16 semanas, y 480 mg cada 4 semanas a partir de entonces, o 480 mg cada 4 semanas desde el inicio. Se debe continuar el tratamiento hasta que la enfermedad progrese o la toxicidad sea inaceptable, o como máximo hasta 12 meses si la enfermedad no progresa.

Cuando es posible, el tratamiento del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica se basa en la resección quirúrgica. La quimioterapia o la radioterapia (tratamiento neoadyuvante) se pueden administrar previamente. A pesar de recibir diferentes tratamientos, las recaídas son frecuentes, sobre todo cuando se encuentran células cancerosas persistentes en el tejido que se extrajo (enfermedad "residual"). A veces se considera la administración de quimioterapia citotóxica después de la cirugía (tratamiento "adyuvante") para prevenir las recaídas. Su beneficio para la supervivencia se basa en evidencia de baja calidad (datos retrospectivos o no comparativos). No existe una quimioterapia adyuvante de referencia para este problema clínico [1,2].

El *nivolumab* es un “inmunoestimulante” que ya ha sido autorizado en la UE para tratar varios tipos de cáncer. Ahora también ha sido autorizado como tratamiento adyuvante para pacientes con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica que padecen enfermedad residual a pesar de haber recibido quimioradioterapia neoadyuvante y cirugía [2,3].

Los datos de las evaluaciones clínicas del *nivolumab* para este problema clínico se obtuvieron principalmente de un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo con 794 pacientes tratados durante un año, como máximo. La mayoría de los pacientes fueron aleatorizados entre 4 y 16 semanas después de la cirugía [2,3].

Tras dar seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 24 semanas, el 29% había muerto. No hay detalles sobre la distribución de estas muertes entre los dos grupos ni en el informe de evaluación publicado por la EMA, ni en la opinión publicada por la Autoridad de Salud francesa (HAS), ni en la información para la prescripción publicada por la FDA. El protocolo indica que el análisis definitivo de la supervivencia global se hará en septiembre de 2024. El criterio de valoración principal fue un criterio compuesto de recaída (basándose en la evaluación radiológica) o muerte, lo que ocurriera primero en cada paciente. El 45% de los pacientes en el grupo de *nivolumab* murieron o sufrieron una recaída, frente al 59% en el grupo placebo. La mayoría de estos eventos fueron de recaídas. La mediana de tiempo hasta la recaída o la muerte fue de 22 meses en el grupo de *nivolumab*, frente a 11 meses en el grupo placebo ( $p=0,0003$ ). En los análisis de subgrupo, la eficacia según este criterio de valoración fue independiente de la proporción de células cancerosas que expresan la proteína PD-L1, que fue un

factor de estratificación, es decir que se tomó en consideración en el proceso de aleatorización [2-4].

El *nivolumab* tiene muchos efectos adversos, en ocasiones graves, a menudo causados por sus efectos inmunoestimulantes, como: neumonía, enfermedad pulmonar intersticial, miocarditis, vasculitis, colitis, pancreatitis, hepatitis, nefritis, uveítis, encefalitis, reacciones adversas cutáneas graves, hipotiroidismo o hipertiroidismo e insuficiencia suprarrenal. Todos los efectos adversos informados en el ensayo clínico descrito arriba ya se habían informado con este medicamento [2,5]. El *nivolumab* se usa en diferentes dosis para diferentes problemas clínicos, en algunos casos en dosis fijas y en otros según el peso del paciente, lo que puede ocasionar errores [6].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Bristol-Myers Squibb nos proveyó documentos administrativos.

#### Revisión de la literatura hasta el 8 de julio de 2022

1. Gibson MK et al. “Radiation therapy, chemoradiotherapy, neoadjuvant approaches, and postoperative adjuvant therapy for localized cancers of the esophagus” UpToDate. www.uptodate.com accessed 5 July 2022: 70 pages.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Opdivo. EMEA/H/C/003985/II/0095” 24 June 2021: 123 pages.
3. HAS - Commission de la transparence “Avis-Opdivo” 2 February 2022: 25 pages.
4. US FDA “Full prescribing information-Opdivo” May 2022.
5. Prescrire Rédaction “Anti PCD-1 et antiPCD-L1: nivolumab, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
6. Prescrire Rédaction “Nivolumab (Opdivo) 240 mg” *Rev Prescrire* 2020; 40 (435): 9.

### Nomegestrol y clormadinona (*Nomegestrol and chlormadinone*)

EMA

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/nomegestrol-chlormadinone>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

#### Tags: meningioma, minimizar el riesgo de meningioma

Nuevas medidas para minimizar el riesgo de meningioma que acarrear los medicamentos que contienen nomegestrol o clormadinona

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha respaldado la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), que concluyó que los beneficios de los medicamentos que contienen nomegestrol o clormadinona superan los riesgos, siempre que se adopten nuevas medidas para minimizar el riesgo de meningioma.

Un meningioma es un tumor de las membranas que recubren el cerebro y la médula espinal. Suele ser benigno y no se considera un cáncer, pero debido a su localización en el cerebro y la médula espinal y alrededor de ellos, en raras ocasiones los meningiomas pueden causar problemas graves.

El CHMP ha recomendado que los medicamentos que contienen altas dosis de nomegestrol (3,75 - 5 mg) o altas dosis de clormadinona (5 - 10 mg) se utilicen a la dosis eficaz más baja y

durante el menor tiempo posible, y sólo cuando otro tipo de intervenciones no sean apropiadas. Además, los medicamentos con nomegestrol o clormadinona a dosis bajas o altas no deben ser utilizados por pacientes que tengan o hayan tenido un meningioma.

Además de restringir el uso en dosis altas de estos medicamentos, el CHMP ha recomendado que se vigile a los pacientes para detectar síntomas de meningioma, que pueden incluir cambios en la visión, pérdida de audición o zumbidos en los oídos, pérdida de olfato, dolores de cabeza, pérdida de memoria, convulsiones y debilidad en brazos o piernas. Si a un paciente se le diagnostica un meningioma, el tratamiento con estos medicamentos se debe interrumpir de forma permanente.

También se actualizará la información sobre el producto de los medicamentos con dosis altas para incluir al meningioma como un efecto secundario poco frecuente.

Las recomendaciones son el resultado de una revisión de los datos disponibles por parte del PRAC, incluyendo los datos de seguridad posteriores a la comercialización y los resultados de dos estudios epidemiológicos recientes [1,2]. Estos datos

mostraron que el riesgo de meningioma aumenta con el incremento de la dosis y la duración del tratamiento. El CHMP respaldó la evaluación de este riesgo realizada por el PRAC.

El dictamen del CHMP se ha enviado a la Comisión Europea, que emitirá una decisión jurídicamente vinculante y válida en toda la UE.

**Opioides. Acusan a la agencia de salud de EE UU de ceder frente a la industria farmacéutica con su nueva guía sobre opiáceos**  
(US health agency accused of bowing to drug industry with new opioid guidance)

Chris McGreal

*The Guardian*, 17 de diciembre de 2022

<https://www.theguardian.com/us-news/2022/dec/17/cdc-accused-opioid-guidelines-drug-industry-pressure>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags: CDC, presión de la industria farmacéutica, dosis máxima de opioides, crisis de opioides, opiáceos, interferencia de la industria, guía de prescripción de opioides, Purdue Pharma**

Los médicos afirman que la guía más permisiva de los CDC, que ignora las medidas de seguridad, pone vidas en peligro, mientras la epidemia de opiáceos sigue haciendo estragos en el país

Tras la publicación de una nueva guía, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han sido acusados de ceder a las presiones de la industria farmacéutica, ya que según los médicos esta guía pone en peligro la vida de las personas pues reduce las advertencias sobre los peligros de la prescripción de opiáceos.

Las últimas guías de los CDC han suscitado controversia tras eliminar los límites específicos sobre la dosis y la duración de la prescripción del resumen de recomendaciones clave que utilizan los médicos.

El Dr. Kenneth Scheppke, subsecretario de Salud de Florida, se mostró tan preocupado que emitió una declaración pública en la que acusaba a los CDC de "tirar por la borda" los límites utilizados en las guías previas, que se publicaron hace seis años. Scheppke declaró a *The Guardian* que le preocupa que esta medida pueda costar vidas en un momento en que EE UU sigue lidiando con la peor epidemia de drogas de su historia, impulsada por los opiáceos.

"Para mí, está bastante claro que suavizan algunas recomendaciones realmente buenas y fuertes que tenían las guías de 2016, cuando advertían a los prescriptores contra la prescripción excesiva de estos opioides, y realmente no encuentro una buena razón para eliminar esas dos advertencias", dijo.

"EE UU es el país con más prescripciones de opioides per cápita del mundo, y nuestras cifras de sobredosis ciertamente lo reflejan. Lo que me preocupa es la aparente modulación de la advertencia para mis colegas de todo el país sobre los peligros de prescribir opioides durante demasiado tiempo o a dosis demasiado altas. Eso no ayuda realmente a aliviar el dolor, pero aumenta drásticamente el riesgo de sobredosis y muerte".

## Referencias

1. Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, Zureik M, Weill A. Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien: une étude de cohorte à partir des données du SND. EPI-PHARE, 2021. [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare\\_rapport\\_acetate\\_chlormadinone\\_avril-2021-1.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_avril-2021-1.pdf)
2. Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, Zureik M, Weill A. Utilisation prolongée de l'acétate de noméggestrol et risque de méningiome intracrânien: une étude de cohorte à partir des données du SNDS. EPI-PHARE, 2021. [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare\\_rapport\\_acetate\\_nomegestrol\\_avril-2021.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegestrol_avril-2021.pdf)

El doctor Andrew Kolodny, presidente de Physicians for Responsible Opioid Prescribing, detrás del cambio ve la mano de la industria farmacéutica. Kolodny ha testificado en procesos legales contra los fabricantes de opiáceos por su participación en potenciar la epidemia por estas sustancias al impulsar sus ventas haciendo afirmaciones falsas sobre su seguridad y eficacia.

Entre ellos se encuentra Purdue Pharma, fabricante de OxyContin, un potente narcótico que desencadenó la epidemia de opioides en EE UU, junto con la estrategia de marketing de la empresa para que los fármacos se prescribieran de forma generalizada.

Kolodny dijo que los documentos judiciales muestran que la industria farmacéutica calculó cuánto le costaría la guía de los CDC de 2016 si los médicos seguían las recomendaciones de limitar la prescripción de píldoras de dosis altas.

"Los productos con dosis más altas han aportado el mayor margen de beneficio. Fabricar la pastilla de dosis más alta solo cuesta unos céntimos más, pero la venden a casi el doble de lo que obtienen por pastilla o receta. Así que la industria luchó muy duro para bloquear la publicación de la guía de 2016, y cuando eso fracasó hicieron todo lo posible para que fuera tildada de controvertida. Y funcionó", afirmó.

La última guía de los CDC, publicada el noviembre de 2022, sale en un momento en que EE UU sigue lidiando con decenas de miles de muertes por sobredosis de opiáceos cada año, así como con las consecuencias de la adicción para otras personas enganchadas a las drogas y sus familias.

El mayor asesino actual es el potente opioide artificial fentanilo, el que es de fabricación ilegal. El año pasado se relacionó con la muerte de más de 70.000 estadounidenses. Más adultos estadounidenses menores de 45 años mueren por sobredosis de drogas que por accidentes de tráfico y suicidios.

Pero los opioides de venta con receta fueron el motor de la epidemia estadounidense de opioides durante más de una década, y siguen cobrándose vidas.

La guía de 2016 de los CDC pretendía evitar que más estadounidenses se volvieran adictos a los medicamentos de venta con receta y frenar el flujo hacia opioides ilícitos como la heroína y el fentanilo. Establecía límites para las dosis y la duración de la prescripción de opioides.

Estos límites se mantienen en el texto de la última guía, pero se excluyen de lo que se conoce como el "recuadro tres de recomendaciones", un resumen de la guía que, según Schepke, es lo único que leen la mayoría de los médicos.

La investigación demostró que las tasas de sobredosis de opiáceos eran más elevadas en los lugares con mayor disponibilidad de programas de tratamiento con opiáceos.

"No leerán toda esa gran cantidad de información que contiene el texto, que menciona el hecho científico de que las dosis por encima de un cierto nivel aportan un beneficio mínimo, y un riesgo mucho mayor de sobredosis y muerte", dijo.

"La guía de 2016 recomendó a los médicos que prescribir para el dolor agudo durante menos de tres días era generalmente razonable. Rara vez se necesitan más de siete días".

Esa advertencia directa no figura en las recomendaciones del último documento.

Schepke tampoco está de acuerdo con la última advertencia de que los opiáceos "conllevan un riesgo potencial considerable".

"No hay nada de potencial", dijo, y señaló que las guías anteriores afirmaban rotundamente que el riesgo existía.

Kolodny dijo que desde el principio la industria farmacéutica se resistió a los frenos oficiales a la prescripción de opioides.

"En 2016, era especialmente importante porque el marketing de la industria farmacéutica, disfrazado de educación médica, durante muchos años había impulsado esta noción de que no hay límite superior para las dosis de opioides, que puede ser tan alto como se necesite. Así que era realmente necesario", dijo Kolodny.

"Ese límite de dosis superior en la guía de 2016 fue lo que más preocupó a la industria".

En 2018, la senadora Claire McCaskill publicó un informe que detalla cómo los fabricantes de opioides gastaron millones de dólares financiando grupos fachada, incluso para oponerse a la guía original de los CDC. Purdue Pharma dio US\$500.000 a la Washington Legal Foundation, que anteriormente defendió a la industria tabacalera, para lanzar un desafío judicial contra ellos.

Kolodny dijo que cuando eso no funcionó, la industria de los opioides atacó la guía de los CDC diciendo que estaba llevando a los pacientes al suicidio, porque los médicos privaban a los pacientes de los opioides y les obligaban a vivir con un dolor insoportable.

Tanto Schepke como Kolodny cuestionan esta afirmación, al tiempo que reconocen que existe un problema muy real de pacientes dependientes de altas dosis de opiáceos que requieren tratamiento para la dependencia y el síndrome de abstinencia. Kolodny dijo que eso llevó a algunos pacientes con síndrome de abstinencia a suicidarse, pero la industria farmacéutica ha utilizado grupos fachada para exagerar el número de muertes y atribuirlos a la falta de tratamiento contra el dolor en un intento por presionar a los CDC para que relajen sus recomendaciones.

"Se trata de un asunto muy serio. Pero lo que los defensores de los opiáceos, muchos de ellos vinculados a la industria -lo hayan reconocido o no-, impulsaron fue esta falsa narrativa sobre la epidemia de suicidios, de modo que se fabricó una reacción contra la guía de los CDC", afirmó.

"La idea de que hay pacientes que están perdiendo el acceso a un tratamiento eficaz y que, por tanto, no tienen más remedio que suicidarse porque sufren mucho, es un engaño. Pero la idea de que alguien en el contexto de un síndrome de abstinencia agudo se suicidaría, ciertamente podría ser real porque es insoportable".

Schepke afirmó que lo que se necesita no es debilitar las guías de prescripción, sino mejorar el tratamiento de las personas dependientes de los opiáceos.

Se ha contactado con los CDC para recabar sus comentarios.

### **Pembrolizumab (KEYTRUDA) para el linfoma de Hodgkin en recaída o refractario**

*Rev Prescrire* 2022; 31 (242): 265

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags: brentuximab vedotín, efectos adversos de los citotóxicos, miocarditis, vasculitis, Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, Inmunoestimulante, inhibidor de los puntos de control inmunitario, anti-PD-1**

En un ensayo clínico aleatorizado y de etiqueta abierta con 304 pacientes adultos con linfoma de Hodgkin en recaída o refractario después de —en la mayoría de los casos— haber recibido un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas o de al menos dos tratamientos previos con quimioterapia, el *pembrolizumab* extendió la mediana de tiempo hasta la aparición del criterio de valoración compuesto de

“progresión de la enfermedad o muerte” en comparación con el *brentuximab vedotín* (13 meses frente a 8 meses), pero no se demostró su eficacia sobre la supervivencia global. Estos resultados se deben comparar con los efectos adversos del *pembrolizumab*, que se relacionan principalmente con el sistema inmunitario y, aunque son diferentes de los efectos adversos de los citotóxicos, en ocasiones pueden ser igual de graves: neumonía o enfermedad pulmonar intersticial; miocarditis y vasculitis; colitis, estomatitis, gastritis, pancreatitis, hepatitis; uveítis y queratitis; encefalitis y meningitis; trastornos cutáneos, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; y trastornos endocrinos y neurológicos. Hasta mediados



de 2022, no se ha hecho una evaluación comparativa del *pembrolizumab* para este problema clínico en niños.

MSD

**KEYTRUDA - *pembrolizumab*** concentrado para diluir y preparar una infusión intravenosa.

• **100 mg** de *pembrolizumab* por vial de 4 ml de solución (25 mg/ml)

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

### **Pembrolizumab (KEYTRUDA) como tratamiento de primera línea para algunos cánceres de esófago avanzados**

*Rev Prescrire* 2022; 31 (243): 292-293

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags: Inmunoestimulante, inhibidor de los puntos de control inmunitario, anti-PD-1, fluorouracilo.**

#### **Puede ser de ayuda**

En el único ensayo clínico aleatorizado de doble ciego disponible, se estableció un subgrupo (sin estratificación) con pacientes en los que al menos el 10% de las células cancerosas expresaban el ligando para el receptor PD-1. En este subgrupo, añadir *pembrolizumab* a la quimioterapia extendió la mediana de la supervivencia global en aproximadamente cuatro meses en comparación con un placebo (13,5 meses frente a 9,4, respectivamente), pero con un aumento de los efectos adversos graves que, en ocasiones, fueron mortales.

MSD

**KEYTRUDA - *pembrolizumab*** concentrado para solución para infusión intravenosa

■ **Inmunoestimulante, inhibidor de los puntos de control inmunitario; anti-PD-1**

■ **Nueva indicación:** “carcinoma de esófago localmente avanzado irreseccable o metastásico o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER-2 negativo, en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una  $CPS \geq 10$ ” en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina. [procedimiento centralizado UE]

Casi el 90% de los cánceres de esófago son carcinomas o adenocarcinomas de células escamosas. Los carcinomas de células escamosas casi siempre se localizan en el tercio medio del esófago, mientras que los adenocarcinomas se localizan principalmente en la parte baja del esófago o cerca de la unión gastroesofágica (es decir, entre 5 cm por encima y 5 cm por debajo de esta unión entre el esófago y el estómago). En pacientes con cáncer metastásico o inoperable de esófago o de la unión gastroesofágica, el tratamiento de primera línea suele ser una combinación de citotóxicos, en especial una sal de platino con una fluoropirimidina como el *fluorouracilo*. A pesar de recibir quimioterapia, el 50% de los pacientes no sobreviven más de un año después del diagnóstico [1,2].

El *pembrolizumab*, un anticuerpo inmunoestimulante que se dirige contra el receptor PD-1 de ciertos linfocitos T, ya está autorizado en la UE para tratar un conjunto grande de cánceres. Ahora también ha sido autorizado para tratar a pacientes con cáncer metastásico o inoperable de esófago o de la unión

■ **Nueva indicación:** como monoterapia para adultos y niños mayores de tres años con linfoma de Hodgkin en recaída o refractario después de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas o de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante no es una opción [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:**

– niños: 2 mg/kg (hasta un máximo de 200 mg) cada tres semanas;

– adultos: 200 mg cada tres semanas o 400 mg cada seis semanas.

gastroesofágica, junto con la combinación de una sal de platino + fluoropirimidina, cuando la “puntuación positiva combinada” (combined positive score o CPS) es igual o mayor a 10 (es decir, cuando la proporción de células cancerosas más las células inmunes asociadas al tumor que expresan el ligando para el receptor PD-1 es de al menos el 10% en relación con la población total viable de células cancerosas). Esta autorización no incluye a pacientes cuyas células cancerosas expresan la proteína HER-2 en su superficie (una proteína que los cánceres de la unión gastroesofágica a veces expresan) [1-3].

La evaluación del *pembrolizumab* para este problema clínico se basó en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo, en combinación con la quimioterapia con una sal de platino + *fluorouracilo*. El estudio incluyó a 749 pacientes con cáncer metastásico (aproximadamente el 90% de los pacientes) o localmente avanzado e inoperable, que no habían recibido tratamiento en estas etapas de la enfermedad.

Aproximadamente el 88% de los pacientes tenían cáncer gastroesofágico (generalmente, carcinoma de células escamosas) y el 12% tenía un adenocarcinoma de la unión gastroesofágica. Si el cáncer progresaba, el protocolo no permitía que los pacientes en el grupo placebo recibieran *pembrolizumab* [2,3].

Después de una mediana de seguimiento de 11 meses, la mediana de supervivencia global (uno de los criterios de valoración principales en el protocolo) se estimó en 12,4 meses en el grupo tratado con *pembrolizumab* + quimioterapia frente a 9,8 meses en el grupo que recibió un placebo + quimioterapia ( $p < 0,0001$ ). Al momento en que se realizó este análisis, aproximadamente un 30% de los pacientes en el grupo de *pembrolizumab* seguían con vida, frente a un 18% en el grupo placebo [3].

Los análisis de subgrupo se hicieron según la puntuación CPS, pero no se tuvo en cuenta este criterio durante la aleatorización. Esto quita solidez a los resultados por el riesgo de que, en los subgrupos, los pacientes que recibieron *pembrolizumab* tuvieran características diferentes a las de los participantes en el grupo placebo, además de recibir tratamientos distintos. Entre los 383 pacientes con un CPS igual o mayor a 10, la mediana estimada de la supervivencia global fue de 13,5 meses en el grupo de *pembrolizumab* frente a 9,4 meses en el grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). No se demostró que extendiera la mediana de la supervivencia global en otros pacientes. En general, no se

demonstró que añadir *pembrolizumab* aportara algún beneficio a la calidad de vida de los pacientes [3].

El perfil de efectos adversos conocido del *pembrolizumab* consiste principalmente en trastornos relacionados con el sistema inmunitario que afectan varios órganos, trastornos gastrointestinales, erupciones cutáneas, trastornos endocrinos, hipertensión, anemia y reacciones de hipersensibilidad [4,5].

En el ensayo clínico descrito arriba, aproximadamente el 32% de los pacientes tratados con *pembrolizumab* + quimioterapia informaron al menos un efecto adverso grave (relacionado con el tratamiento, según los investigadores) en comparación con el grupo que recibió un placebo + quimioterapia, sobre todo un aumento de neumonía (3,5% frente a 0,8%), neumonitis (3,2% frente a 0%) y lesión renal aguda (2,2% frente a 1,4%) [3].

Nueve pacientes en el grupo tratado con *pembrolizumab* + quimioterapia (es decir, 2,4%) murieron como resultado de un

efecto adverso del tratamiento, frente a cinco pacientes (1,4%) en el grupo que recibió un placebo + quimioterapia [3].

Este ensayo clínico no informó ningún efecto adverso desconocido del *pembrolizumab* [3].

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

#### Revisión de la literatura hasta el 11 de julio de 2022

1. Yoon HH et al. "Initial systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer" UpToDate. www.uptodate.com accessed 24 May 2022: 124 pages.
2. HAS - Commission de la transparence "Avis-Keytruda" 15 December 2021: 34 pages.
3. EMA - CHMP "Public assessment report for Keytruda. EMEA/H/C/003820/ II/0097" 20 May 2021: 126 pages.
4. Prescrire Rédaction "Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
5. European Commission "SmPC-Keytruda" 21 June 2022.

### Pemigatinib (PEMAZYRE) para ciertos colangiocarcinomas

Rev Prescrire 2022; 31 (243): 288

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags: ; inhibidor de las tirosinas cinasas, receptores FGF, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos**

El colangiocarcinoma es un cáncer raro que afecta las vías biliares y se suele descubrir cuando está en una etapa avanzada. En alrededor del 9% al 16% de los pacientes, las células tumorales tienen anomalías en el gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2), un receptor con actividad de tirosina cinasa. El colangiocarcinoma con anomalías en el gen FGFR2 ocurre más frecuentemente en mujeres jóvenes y parece tener un mejor pronóstico. En pacientes con colangiocarcinoma avanzado o metastásico con fusión o reordenación del gen FGFR2 que ha progresado después de al menos un tratamiento con un citotóxico, los pocos datos disponibles de un ensayo clínico no comparativo dan muy poca certeza sobre la eficacia clínica potencial del *pemigatinib*. El *pemigatinib* conlleva un riesgo de varios efectos adversos, algunos graves, como: trastornos gastrointestinales frecuentes; hiperfosfatemia con trastornos óseos o incluso fracturas; trastornos oculares, incluyendo desprendimiento de retina; y trastornos cutáneos frecuentes, incluyendo toxicidad de las uñas y alopecia. En la práctica, a mediados de 2022, no hay justificación para exponer a

los pacientes a estos efectos adversos dada la falta de beneficios clínicos probados. A falta de una mejor alternativa, la mejor elección sigue siendo el tratamiento de apoyo.

Incyte Biosciences

**PEMAZYRE - *pemigatinib*** comprimidos

• **4,5 mg, 9 mg o 13,5 mg** de *pemigatinib* por comprimido

■ **Antineoplásico; inhibidor de las tirosinas cinasas, incluyendo las de los receptores FGF**

■ **Indicación:** Como monoterapia en adultos con "colangiocarcinoma avanzado localmente o colangiocarcinoma metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que haya progresado después de al menos un tratamiento sistémico previo" [procedimiento centralizado UE, permiso condicional – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 13,5 mg una vez por día, desde el día 1 hasta el 14 de cada ciclo de 21 días, hasta que la enfermedad progrese o la toxicidad sea inaceptable. La dosis diaria se debería reducir si se combina con un inhibidor potente de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 o si ocurren ciertos efectos adversos.

### Vedolizumab: ¿Cuál es el beneficio de aumentar la frecuencia de la dosis?

(What is the benefit from increasing the dose frequency?)

Sonia Bouri, Emma Johnston

*Drug and Therapeutics Bulletin* 2022;60:183-187.

[Http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2022.000012](http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2022.000012)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

#### Resumen

El vedolizumab se introdujo en 2014 como tratamiento para la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Aunque las recomendaciones del *National Institute for Health and Care Excellence* se basaron en una dosis de mantenimiento de 300 mg administrada por vía intravenosa cada 8 semanas, el Resumen de

las Características del Producto incluye la opción de aumentar la frecuencia de la dosis para los pacientes que responden inicialmente, pero posteriormente experimentan una disminución de la respuesta.

En esta revisión bibliográfica de la evidencia a favor de un intervalo de tiempo más corto entre las dosis identificamos siete estudios que dicen que el acortamiento del intervalo entre dosis consigue que alrededor del 50% de los casos vuelvan a responder, con tasas de remisión del 11% al 34% a las 4-52 semanas.

Se observó una respuesta sostenida en la mayoría de los pacientes, hasta durante 1 año; sin embargo, los pacientes

continuaron recibiendo dosis escalonadas hasta durante 100 semanas, lo que no refleja la forma en que se prescribe un escalonamiento a corto plazo en la práctica clínica.

Faltan ensayos controlados aleatorios y ensayos que informen sobre la remisión endoscópica, que es el objetivo del tratamiento de la EII. El uso de la monitorización terapéutica de fármacos para guiar el aumento de la dosis es incierto y se necesitan más estudios para ayudar a aclarar el papel del monitoreo de las dosis.

## Venetoclax (VENCLYXTO) como tratamiento de primera línea para la leucemia mieloide aguda

*Rev Prescrire* 2022; 31 (243): 293

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** inhibidor de la proteína BCL-2, metilación del ADN, antineoplásico, azacitidina

### Puede ser de ayuda

Cuando la quimioterapia intensiva no era apropiada, añadir *venetoclax* a la *azacitidina* extendió la mediana de la supervivencia global en aproximadamente 5 meses en comparación con un placebo (15 meses frente a 10 meses) en un ensayo clínico aleatorizado en 433 pacientes. Añadir *venetoclax* también aumenta la incidencia de algunos efectos adversos, como la neutropenia febril y las infecciones, lo que hace difícil elegirlo para tratar a pacientes vulnerables.

AbbVie

**VENCLYXTO - *venetoclax*** comprimidos

• **10 mg, 50 mg o 100 mg** de *venetoclax* por comprimido

■ **Antineoplásico; inhibidor de la proteína BCL-2**

■ **Nueva indicación:** “en combinación con un hipometilante (...) para (...) pacientes adultos recientemente diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA) que no son candidatos para recibir quimioterapia intensiva”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Nueva dosis:** como dosis diaria única: 100 mg el día 1, 200 mg el día 2; después, 400 mg por día hasta que la enfermedad progrese o aparezcan efectos adversos inaceptables.

Para los pacientes con leucemia mieloide aguda, el tratamiento de referencia es una combinación de citotóxicos en dosis altas, es decir, quimioterapia intensiva [1,2]. Para algunos, este tipo de quimioterapia no es apropiada porque padecen efectos adversos que toleran mal, sobre todo los pacientes de 75 años y mayores, los que tienen un estado general de salud malo o los que padecen otra enfermedad. En esos casos, no hay consenso sobre el tratamiento que se debe elegir. Las opciones incluyen el tratamiento puramente sintomático o varios tipos de quimioterapia en dosis bajas, por ejemplo, con *azacitidina* (un citotóxico que, entre otras, tiene la acción de inhibir la metilación del ADN, es decir que es un hipometilante). Los principales efectos adversos de la *azacitidina* son los trastornos hematológicos, las infecciones, los trastornos gastrointestinales, la pericarditis y la fascitis necrotizante [1-5].

En la UE, el *venetoclax* (un antineoplásico que inhibe a la BCL-2, una proteína que las células de leucemia a menudo sobreexpresan ya está autorizado para tratar la leucemia linfocítica crónica. Ahora también ha sido autorizado para tratar

a adultos con leucemia mieloide aguda diagnosticada recientemente, en combinación con un hipometilante, cuando la quimioterapia intensiva no es apropiada [2,4].

Su evaluación para este problema clínico se basó principalmente en un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego con *venetoclax* + *azacitidina* frente a un placebo + *azacitidina* en 431 pacientes adultos (mediana de edad de 76 años). Después de una mediana de seguimiento de 20,5 meses, la mediana de la supervivencia global (el criterio de valoración principal) se estimó en 15 meses en el grupo tratado con *venetoclax* + *azacitidina* frente a 10 meses en el grupo control ( $p < 0,001$ , es decir, una diferencia estadísticamente significativa de acuerdo con el protocolo). En el momento de realizar este análisis, la mortalidad era del 56% frente al 75%, respectivamente. La evaluación de la calidad de vida mostró que la frecuencia de los síntomas informados por los pacientes, como fatiga, fue similar en los dos grupos [2,6].

El *venetoclax* conlleva principalmente un riesgo de síndrome de lisis tumoral y trastornos gastrointestinales, infecciones y, posiblemente, de otros cánceres. Estos efectos adversos se acumulan con los de la *azacitidina*. En el 15% de los pacientes tratados con *venetoclax* + *azacitidina* se interrumpió el tratamiento por un evento adverso, frente al 9% en el grupo control. Se informaron efectos adversos en el 83% de los pacientes en el grupo de *venetoclax* + *azacitidina*, frente al 73% en el grupo de placebo + *azacitidina*, en especial neutropenia febril (30% frente a 10%) e infecciones (57% frente a 44%) [2,6,7].

En respuesta a nuestra solicitud de información, AbbVie nos proveyó documentos administrativos y algunas fotografías de los elementos relacionados con el empaquetado.

### Revisión de la literatura hasta el 12 de julio de 2022

2. Prescrire Editorial Staff “Decitabine. Acute myeloid leukaemia: no progress” *Prescrire Int* 2014; 23 (148): 92-94.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Venclxyto. EMEA/H/C/004106/ II/0030” 22 April 2021: 132 pages.
4. Larson RA et al. “Acute myeloid leukemia: Management of medically-unfit adults” UpToDate. www.uptodate.com accessed 4 July 2022: 41 pages.
5. EMA “SmPC-Vidaza” 28 April 2022 + “SmPC-Venclxyto” 22 March 2022.
6. Prescrire Rédaction “Azacitidine: une option dans certains syndromes myélo dysplasiques ou apparentés” *Rev Prescrire* 2021; 41 (447): 21.
7. HAS - Commission de la transparence “Avis-Venclxyto” 30 June 2021: 29 pages.

8. Prescrire Rédaction “Vénétoclax (Venclyxto®) + rituximab et leucémie lymphoïde chronique en rechute. Peut-être un effet favorable sur la survie” *Rev Prescrire* 2020; 40 (436): 102-103.

### El sorprendente fracaso de la vitamina D en los niños con deficiencia (*The surprising failure of Vitamin D in deficient kids*)

F. Perry Wilson

Medscape, november 29, 2022, <https://www.medscape.com/viewarticle/984626>

Traducido al español por Medscape en español, 6 de diciembre de 2022 <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5910091>

Bienvenido a *Factor de impacto*, su dosis semanal de comentarios sobre un nuevo estudio en medicina. Soy el F. Perry Wilson.

Si ha visitado este [espacio](#) a lo largo de los años, [sabr](#) que no soy el mayor [defensor](#) de los [suplementos](#) de [vitamina D](#). Mi

queja básica es que hay todos estos estudios observacionales que vinculan los niveles más bajos de [vitamina D](#) con todo, desde la demencia hasta las caídas, el cáncer y la infección por SARS-CoV-2, y luego de hacer un gran ensayo aleatorizado de suplementos, no se ve un efecto.

#### Desconexión de estudio observacional y aleatorizado – Vitamina D

| Patología                       | Estudio observacional                             | Estudio aleatorizado  |
|---------------------------------|---|---|
| Cáncer                          | Bajos niveles = más cáncer                        | 26.000 pacientes con suplemento frente a placebo: ninguna diferencia    |
| Enfermedades cardiovasculares   | Bajos niveles = más enfermedades cardiovasculares | 26.000 pacientes con suplemento frente a placebo: ninguna diferencia    |
| Diabetes                        | Bajos niveles = más incidencia de diabetes        | 2.400 prediabéticos con suplemento frente a placebo: ninguna diferencia |
| Caídas                          | Bajos niveles = más caídas                        | 409 en riesgo, con suplemento frente a placebo: ninguna diferencia      |
| Mortalidad por todas las causas | Bajos niveles = más muertes                       | 36.000 mujeres con vitamina D frente a placebo: ninguna diferencia      |

Manson y cols., NEJM, 2019. Lacroix y cols. J Gerontol, 2009.

Y la explicación es que la vitamina D no es necesariamente la causante de estos malos resultados, sino que es una espectadora, un canario en la mina de carbón. El nivel de vitamina D es un indicador del estilo de vida; es mayor en las personas que comen alimentos más saludables, que hacen ejercicio y que pasan más tiempo al sol.

Y sin embargo... Si me preguntaran si la administración de suplementos de vitamina D a los niños con deficiencia de esta vitamina les ayudarían a crecer mejor y a estar más sanos, probablemente estaría a favor de la idea.

Y, al parecer, me habría equivocado.

Sí, es otro ensayo aleatorizado negativo sobre la suplementación con vitamina D que se suma al aparentemente creciente conjunto de estudios publicados que indican que su dinero está mejor invertido en un día en el parque en lugar de comprar D3 en su tienda local de *GNC*.

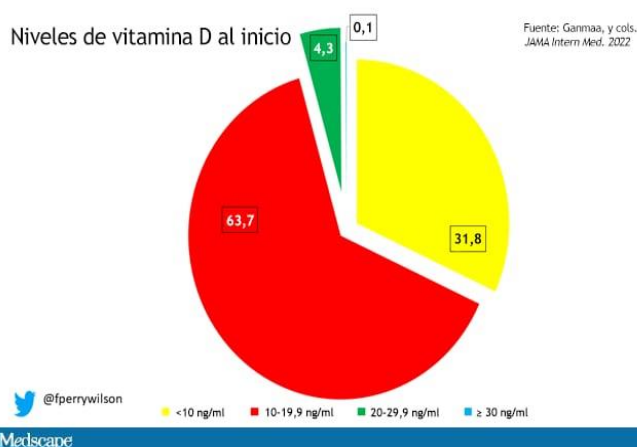
Nos referimos al artículo de Ganmaa et al que aparece en *JAMA Pediatrics* [1].

En resumen, 8.851 niños de los alrededores de Ulán Bator, en Mongolia, fueron aleatorizados para recibir 14.000 unidades internacionales de vitamina D3 o un placebo cada semana durante tres años.

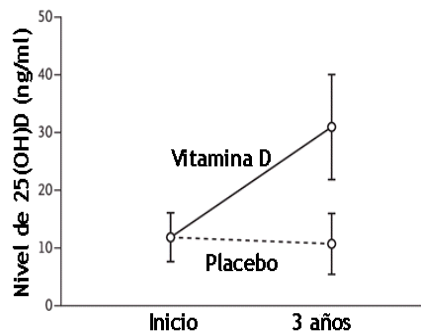
Antes de entrar en los resultados del estudio, es necesario señalar que esta parte de Mongolia tiene una alta tasa de deficiencia de vitamina D. Además, un estudio observacional previo realizado por estos autores había demostrado que los niveles más bajos de

vitamina D estaban relacionados con el riesgo de contraer tuberculosis latente en esta zona. Otros estudios han vinculado la carencia de vitamina D con peores medidas del crecimiento en los niños [2,3]. Dado el problema mundial que representa la tuberculosis (unos dos millones de muertes al año) y la desnutrición infantil (alrededor de 10% de los niños de todo el mundo), la administración de suplementos de vitamina D resulta increíblemente atractiva como intervención de salud pública. Tiene relativamente pocos efectos secundarios y, lo que es más importante, es económica y, por tanto, escalable.

Volviendo al estudio: estos niños tenían niveles de vitamina D bastante deficientes al inicio; 95% de ellos tenían deficiencia, según el estándar aceptado de niveles inferiores a 20 ng/ml. Más de 30% tenían una deficiencia grave, con niveles inferiores a 10 ng/ml.



El propósito inicial del estudio era conocer si la administración de suplementos prevenía la tuberculosis, pero ese análisis, publicado hace unos meses, fue negativo [4]. Los niveles de vitamina D aumentaron drásticamente en el grupo de intervención (tomaban sus pastillas), pero no hubo diferencias en la tasa de infección tuberculosa latente, tuberculosis activa, otras infecciones respiratorias o incluso en los niveles séricos de interferón gamma.



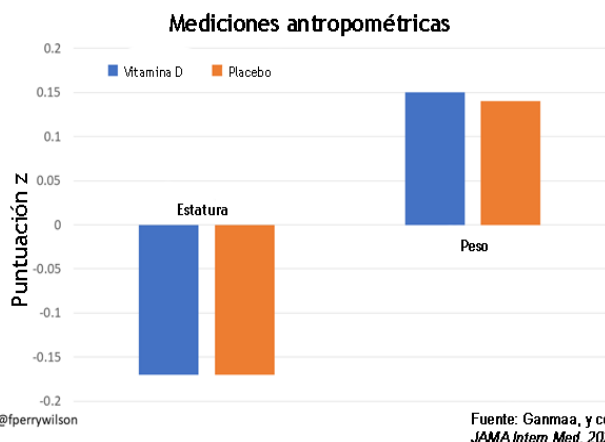
|                      |                      |                      |
|----------------------|----------------------|----------------------|
| Grupo con vitamina D | 11,9±4,2 (N = 4.417) | 31,0±9,1 (N = 4.074) |
| Grupo con placebo    | 11,9±4,2 (N = 4.429) | 10,7±5,3 (N = 4.043) |

Medscape

Pero para ser justos, la tasa de seroconversión de la tuberculosis fue inferior a la esperada, lo que pudo haber dado lugar a un estudio con poca potencia.

Lo que nos lleva al análisis que se acaba de publicar y que se aleja de las enfermedades infecciosas para centrarse en algo en lo que la vitamina D debería tener más peso: el crecimiento.

¿Los niños a los que se les aleatorizó la vitamina D, esos mismos niños que lograron que sus niveles de vitamina D estuvieran dentro del rango normal durante tres años de suplementación, crecerían más o crecerían mejor que los niños que no la recibieron?



@fperrywilson

Fuente: Ganmaa, y cols. JAMA Intern Med. 2022

Medscape

Y, lamentablemente, la respuesta sigue siendo no.

Al final del seguimiento, las puntuaciones z para la estatura no fueron diferentes entre los grupos. Las puntuaciones z para el índice de masa corporal no fueron diferentes entre los grupos. El desarrollo puberal no fue diferente entre los grupos. Esto fue cierto no solo en general, sino en varios subgrupos, incluyendo

los análisis de los niños que tenían niveles de vitamina D inferiores a 10 ng/ml al principio.

Entonces, ¿qué está pasando? Hay dos posibilidades muy amplias que podemos respaldar. En primer lugar, está la idea de que los suplementos de vitamina D simplemente no hacen mucho por la salud. Esto está respaldado, ahora, por una larga serie de grandes ensayos clínicos que no muestran ningún efecto en una variedad de estados patológicos y estados previos a la enfermedad. En otras palabras, los datos observacionales que relacionan la vitamina D baja con los malos resultados son una correlación, no una causalidad.

O podemos adoptar el enfoque de algunos defensores de la vitamina D y decidir que este ensayo simplemente se equivocó. Tal vez la dosis no se administró correctamente, o tres años no son suficientes para ver una diferencia real, o las métricas de crecimiento eran erróneas, o la vitamina D debe administrarse junto con algo más para que realmente funcione, etc. Está bien; ningún estudio es perfecto y siempre hay algo que criticar, créanme, pero debemos tener cuidado de no caer en la falacia de hacer generalizaciones apresuradas basándonos en evidencia insuficiente. El hecho de que pensemos que un estudio podría haber hecho algo mejor, o diferente, no significa que podamos ignorar todos los resultados. Y a medida que sale a la luz cada nuevo ensayo aleatorizado sobre la administración de suplementos de vitamina D, es cada vez más difícil creer que los autores de los ensayos siguen equivocándose en sus métodos. Tal vez solo están probando algo que no funciona.

¿Qué hacer? Bueno, debería ser evidente. Si los niveles bajos de vitamina D están relacionados con las tasas de tuberculosis y el mal crecimiento, pero los suplementos no solucionan el problema, entonces tenemos que arreglar lo que está por encima del problema. Tenemos que aumentar los niveles de vitamina D no a través de suplementos, sino a través de la nutrición, el ejercicio, la actividad y el aire libre. Ese es un ensayo aleatorizado al que puede inscribirse cualquier día.

*El Dr. F. Perry Wilson, M. S. C. E., es profesor asociado de medicina y director del Acelerador de Investigación Clínica y Traslacional de Yale. Su trabajo de comunicación científica se puede encontrar en el Huffington Post, en NPR y aquí en Medscape. Tuitea en @fperrywilson y su nuevo libro, How Medicine Works and When it Doesn't.*

#### Referencias

- Ganmaa D, Bromage S, Khudyakov P, Erdenenbaatar S, y cols. Influence of Vitamin D Supplementation on Growth, Body Composition, and Pubertal Development Among School-aged Children in an Area With a High Prevalence of Vitamin D Deficiency: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 28 Nov 2022. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.4581. PMID: 36441522.
- Ganmaa D, Khudyakov P, Buyanjargal U, Jargalsaikhan B, y cols. Prevalence and Determinants of QuantiFERON-Diagnosed Tuberculosis Infection in 9810 Mongolian Schoolchildren. Clin Infect Dis. 16 Ago 2019;69(5):813-819. doi: 10.1093/cid/ciy975. PMID: 30481273.
- Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M, Marin C, y cols. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. Am J Clin Nutr. Dic 2010;92(6):1446-51. doi: 10.3945/ajcn.2010.29746. PMID: 20926524.



4. Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, Gantsetseg G, y cols. Vitamin D Supplements for Prevention of Tuberculosis Infection and Disease. N

Engl J Med. 23 Jul 2020;383(4):359-368. doi: 10.1056/NEJMoa1915176. PMID: 32706534.

### Suplementos de vitamina C: ¿Qué muestran las revisiones sistemáticas Cochrane?

(*Suplementação de vitamina C: o que mostram as revisões sistemáticas Cochrane?*)

Osmar Clayton Person, Paula Ribeiro Lopes Almeida, Andrea Aparecida Siqueira Nakamura, et al

Diagn. tratamento 2022, 27(4): 157-63

[https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/11/1399070/rdt\\_v27n4\\_157-163.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/11/1399070/rdt_v27n4_157-163.pdf) (acceso libre en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** ácido ascórbico, eficacia de la vitamina C

**Antecedentes:** La vitamina C (ácido ascórbico) es sin duda la vitamina más popular y la estrella de ventas en los medios de comunicación, sobre todo en invierno, con el eslogan de que previene enfermedades.

**Objetivos:** El estudio evaluó la eficacia de los suplementos de vitamina C para el tratamiento y la prevención de síntomas y enfermedades, según las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane.

**Métodos:** Se trata de un resumen de las revisiones sistemáticas Cochrane. Se realizó una búsqueda en la Cochrane Library (2022), utilizando el término "Ácido Ascórbico". El criterio de valoración principal que se utilizó para el análisis fue la reducción de la incidencia de la enfermedad o la mejoría clínica tras la administración de suplementos de vitamina C.

**Resultados:** La estrategia de búsqueda recuperó 26 revisiones sistemáticas Cochrane, ocho de estos estudios cumplían con los criterios de inclusión. Se evaluaron un total de 91 ensayos

clínicos (n = 54.864 participantes). Se analizaron las afecciones/enfermedades fatales, la neumonía, el resfriado común, el tétanos, las enfermedades cardiovasculares, el asma y la broncoconstricción por ejercicio, la retinopatía diabética y la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Al hacer el análisis, no se encontró evidencia que sustentara la eficacia de la vitamina C en estas afecciones.

**Discusión:** No hay evidencia de la eficacia de la vitamina C para las enfermedades analizadas. Aunque la mayoría de los estudios primarios tienen serias limitaciones y la evidencia es de baja calidad, no es posible recomendar la administración de suplementos de vitamina C para estas afecciones en este momento.

**Conclusión:** En este momento no hay evidencia de la eficacia de los suplementos de vitamina C para la prevención y el tratamiento de las enfermedades analizadas por Cochrane. La evidencia es muy limitada y se necesitan más ensayos clínicos aleatorios que utilicen la Declaración CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).

### ¿Qué predice la remisión de la diabetes tipo 2 sin fármacos? Conclusiones de un servicio de medicina general que evaluó durante 8 años una dieta baja en carbohidratos con pérdida de peso (*What predicts drug-free type 2 diabetes remission? Insights from an 8-year general practice service evaluation of a lower carbohydrate diet with weight loss*)

D. Unwin, C. Delon, J. Unwin et al

BMJ Nutrition, Prevention & Health 2023;e000544. doi: 10.1136/bmjnph-2022-000544

<https://nutrition.bmj.com/content/early/2023/01/10/bmjnph-2022-000544> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** reversión de la diabetes, dieta baja en carbohidratos

#### Resumen

**Antecedentes.** La diabetes tipo 2 (DMT2) a menudo se considera una enfermedad progresiva, de por vida, que va requiriendo un número creciente de fármacos. La remisión sostenida de la diabetes tipo 2 está bien establecida, pero todavía no se practica de forma rutinaria. La clínica de Norwood ha estado utilizando un programa bajo en carbohidratos para lograr la remisión de la diabetes desde 2013.

**Métodos.** Entre 2013 y 2021, de forma rutinaria, se ofreció asesoría sobre una dieta baja en carbohidratos y pérdida de peso a las personas con diabetes tipo 2 en una clínica suburbana con 9.800 pacientes. Se utilizaron consultas convencionales "individualizadas" con el médico de cabecera, y se complementaron con consultas grupales y llamadas telefónicas personales según fuera necesario. Los interesados en participar fueron codificados informáticamente para someterse a una

auditoría continua que permitiera comparar los parámetros relevantes de la "línea de base" con el "último seguimiento".

**Resultados.** La cohorte que eligió el enfoque bajo en carbohidratos (n=186) representaba el 39% de las personas con diabetes tipo 2 de la consulta. Tras una media de 33 meses, la mediana (IQR) de peso se redujo de 97 (84-109) a 86 (76-99) kg, lo que supone una pérdida de peso media de -10 (DE 8,9) kg. La mediana (IQR) de HbA1c descendió de 63 (54-80) a 46 (42-53) mmol/mol. La remisión de la diabetes se alcanzó en el 77% de los casos con una duración de la diabetes tipo 2 inferior a 1 año, y descendió al 20% en los casos con una duración superior a 15 años. En general, la remisión se alcanzó en el 51% de la cohorte. El colesterol LDL medio disminuyó en 0,5 mmol/L, los triglicéridos en 0,9 mmol/L y la presión arterial sistólica en 12 mm Hg. Hubo importantes ahorros en la prescripción; el gasto medio en medicamentos para la diabetes de la clínica Norwood fue de £4,94 por paciente por año en comparación con £11,30 en las otras clínicas locales. En el año que finalizó en enero de 2022,

la consulta de Norwood gastó £68.353 anuales menos que la media de la zona.

**Conclusiones.** Se describe un método práctico basado en la atención primaria para lograr la remisión de la diabetes tipo 2. Un enfoque basado en una dieta baja en carbohidratos fue capaz de lograr una pérdida de peso importante con beneficios sustanciales para la salud y económicos. El resultado fue que el

20% de toda la población con diabetes tipo 2 de la consulta logró la remisión. Parece que la duración de la diabetes tipo 2 de menos de un año representa una importante ventana de oportunidad para lograr la remisión de la diabetes sin fármacos. La estrategia también puede aportar esperanzas a las personas con una diabetes tipo 2 mal controlada que no alcanzan la remisión; este grupo obtuvo las mayores mejoras en el control diabético, según la HbA1c.

### Tratamientos perjudiciales para la artritis de rodilla: AINE, inyecciones de esteroides

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (1)

**Tags:** antiinflamatorios no esteroideos, AINE, osteoartritis de rodilla, inyecciones de esteroides, inyecciones de ácido hialurónico

Varias presentaciones que se hicieron durante la reunión anual del colegio de radiólogos de EE UU sugieren que algunos tratamientos de uso frecuente para la artritis de rodilla en realidad la perjudican, informó Ed Susman [1].

Según informa Susman, se presentó un estudio mostrando que, tras 4 años de seguimiento, la resonancia magnética de 3T mostraba que las imágenes de rodilla de los usuarios habituales de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para la osteoartritis de la rodilla de moderada a grave correspondían a una rodilla más deteriorada en comparación con las imágenes de las personas que solo utilizaban AINE de forma episódica.

En otro estudio, se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir inyecciones en la rodilla de esteroides, ácido hialurónico o ningún tratamiento. Tras dos años de observación, un marcador clave de la salud de la rodilla -el estrechamiento del espacio articular medial- empeoró significativamente entre los que recibieron esteroides en comparación con los controles. No hubo

diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron inyecciones de ácido hialurónico y los controles.

Y en un tercer estudio, en el que también se comparó el tratamiento con inyecciones de esteroides, de ácido hialurónico y un grupo control, los resultados volvieron a mostrar un empeoramiento con los esteroides tras 2 años de seguimiento.

Los resultados sugieren que las inyecciones de ácido hialurónico deberían estudiarse más a fondo para el tratamiento de los síntomas de la artrosis de rodilla, y que las inyecciones de corticoides deberían utilizarse con más precaución.

La comunidad médica ya había considerado que los esteroides podían ser perjudiciales a largo plazo, pero estos estudios lo confirman.

#### Fuente Original

1. Susman Ed. Common treatments for knee osteoarthritis may be harmful — Steroids and NSAIDs reduced pain but not disease course, studies showed. MedPage Today, 30 de noviembre de 2022  
<https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/rsna/101987>

## Farmacia

### EE UU. Los farmacéuticos y la deprescripción en un entorno de cuidados paliativos

(*Pharmacists and deprescribing in a palliative care setting*)

Dylan DeCandia

Pharmacy Times, 25 de Agosto de 2022

<https://www.pharmacytimes.com/view/-if-it-can-t-kill-it-s-not-effective-how-understanding-t-cell-exhaustion-can-improve-car-t-cell-therapy>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** tareas del farmacéutico, cuidados paliativos, deprescribir, relación médico-farmacéutico, estatinas, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, paciente terminal

El equipo asistencial y los gestores de los sistemas de salud reconocen cada vez más la capacidad de los farmacéuticos para analizar, revisar y ofrecer recomendaciones sobre medicamentos. Con estas responsabilidades nuevas, que ahora abarcan desde las farmacias comunitarias hasta los equipos de atención interprofesionales, los farmacéuticos aportan información relacionada con la medicación para mejorar los resultados de la atención en salud.

Un estudio de 2015 informó que el 20% de los pacientes en cuidados paliativos tomaban ocho o más medicamentos [1]. Al aumentar el número de medicamentos, se acrecienta la necesidad de que los farmacéuticos garanticen su seguridad.

A medida que los farmacéuticos asumen nuevas responsabilidades, los investigadores analizan la contribución de los farmacéuticos a los equipos de atención interprofesional. El *Journal of Palliative Medicine* publicó un estudio que cuantificó el impacto de los farmacéuticos en un entorno de cuidados paliativos [2]. Dado que en este entorno los pacientes suelen tomar muchos medicamentos, los farmacéuticos recomiendan deprescribir fármacos para mejorar la transición de la atención del paciente de un proveedor a otro.

Los investigadores analizaron 45 consultas de pacientes hospitalizados, en las que los farmacéuticos hicieron 184 recomendaciones y el equipo asistencial aplicó con éxito el 82% de las mismas. Las recomendaciones aplicadas con éxito son las que se utilizaron durante la hospitalización y se incluyeron en el informe de alta. Como media, los farmacéuticos suspendieron 3,3 medicamentos por paciente.

El estudio observó que las estatinas, los anticoagulantes y los antiagregantes plaquetarios representaron el 30% de los medicamentos deprescritos. A nivel individual, las recomendaciones más frecuentes se relacionaron con las vitaminas y los suplementos, que representaron un 20%.

Aunque los farmacéuticos recomendaron suspender las vitaminas y los suplementos en 37 de las 184 recomendaciones (20%), el equipo asistencial sólo los suspendió en 27 pacientes. También se observaron diferencias con los antiagregantes plaquetarios, cuya suspensión se recomendó en 19 pacientes, pero el equipo asistencial sólo aplicó esta recomendación a 13 pacientes.

El equipo asistencial estuvo de acuerdo con la mayoría de las recomendaciones sobre antidiabéticos y antibióticos. Los farmacéuticos recomendaron su suspensión en 24 pacientes y el equipo asistencial aplicó la recomendación en 23 pacientes (96%). En el caso de los antibióticos, el equipo asistencial aplicó el 100% de las recomendaciones (9 pacientes).

Al deprescribir, los farmacéuticos retiran los medicamentos que aportan un beneficio limitado, que tienen más posibilidades de causar daño y/o para reducir la carga de medicación. El equipo

de cuidados paliativos dio de alta al 69% de los pacientes y les recomendó su transición a hospice (lugar que ofrece cuidados a los pacientes terminales y sus familias), por lo que retiró los medicamentos que ya no se esperaba que beneficiaran al paciente.

Este plan está en consonancia con los objetivos de atención al paciente: aumentar la calidad de vida reduciendo los posibles síntomas y la carga de medicación. La mayoría de los medicamentos suspendidos (es decir, vitaminas/suplementos, antidiabéticos y antiagregantes plaquetarios) no controlaban los síntomas ni aportaban beneficios al paciente.

Los investigadores mencionaron que el estudio no contaba con un grupo de comparación sin farmacéutico. El estudio no pudo concluir el verdadero impacto de la intervención del farmacéutico porque no están seguros de que estas intervenciones se hicieran si el equipo asistencial no contara con farmacéutico.

Las investigaciones futuras deberían incluir un grupo de comparación y un análisis sobre los problemas para aceptar las recomendaciones.

#### Referencias

- McNeil MJ, Kamal AH, Kutner JS, et al. The burden of polypharmacy in patients near the end of life. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51:178–183.e2.
- Cook H, Walker KA, Lowry MF. Deprescribing Interventions by Palliative Care Clinical Pharmacists Surrounding Goals of Care Discussions. *J Palliat Med.* 2022 Jun 14. doi: 10.1089/jpm.2021.0560. Epub ahead of print. PMID: 35704875.

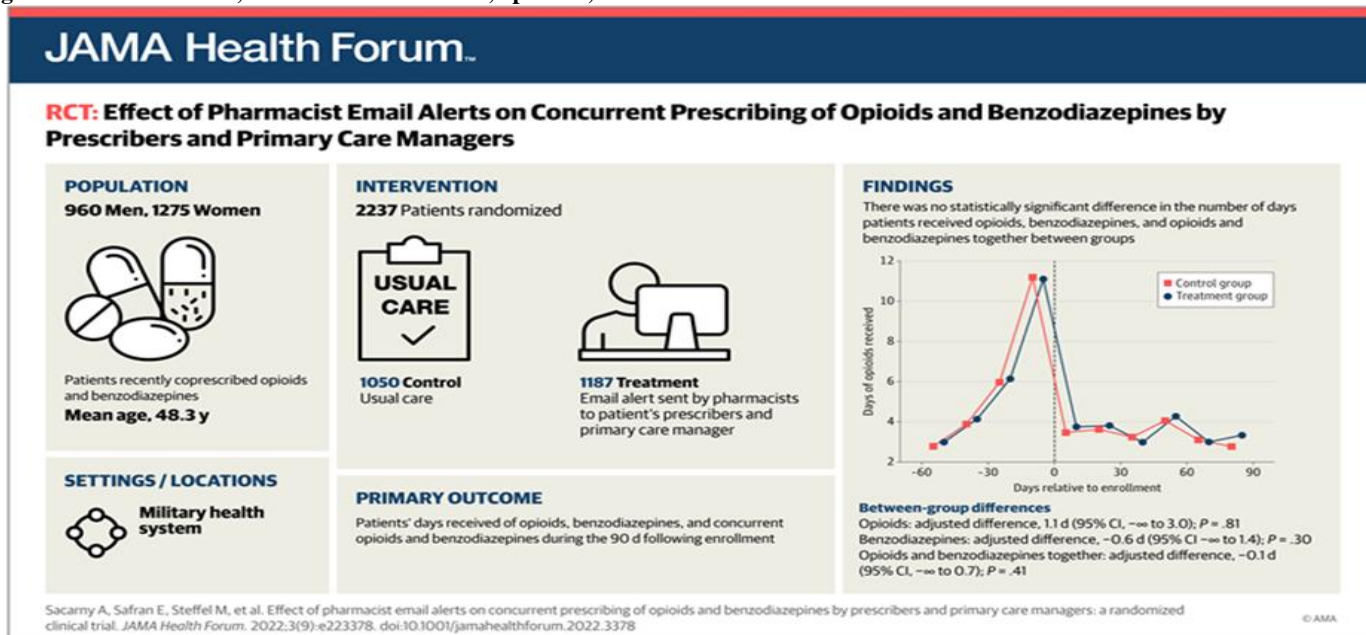
### Efecto de las alertas por correo electrónico de los farmacéuticos en la prescripción simultánea de opiáceos y benzodiacepinas por parte de prescriptores y gestores de atención primaria: Un ensayo clínico aleatorizado. (*Effect of pharmacist email alerts on concurrent prescribing of opioids and benzodiazepines by prescribers and primary care managers: A randomized clinical trial*)

A. Sacarny, E. Safran, M. Steffel et al.

*JAMA Health Forum.* 2022;3(9):e223378. doi:10.1001/jamahealthforum.2022.3378

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (1)*

Tags: evitar interacciones, tareas del farmacéutico, opiáceos, alerta electrónica



## Puntos clave

**Pregunta.** Las alertas por correo electrónico que los farmacéuticos envían a los médicos ¿Pueden reducir la prescripción simultánea de opiáceos y benzodiazepinas?

**Hallazgos.** En este ensayo clínico aleatorizado con 2.237 pacientes que estaban bajo el cuidado de 789 profesionales que les recetaron opiáceos y benzodiazepinas, las alertas por correo electrónico no consiguieron reducir de forma detectable la prescripción simultánea de opiáceos y benzodiazepinas, que puede poner a los pacientes en riesgo de sobredosis. Las alertas por correo electrónico no tuvieron un efecto estadísticamente significativo en que los pacientes accedieran a estos medicamentos ni en la prescripción por parte de los facultativos.

**Significado.** Estos hallazgos sugieren que otras estrategias podrían ser más fructíferas para mejorar la seguridad en la prescripción de opioides y demuestran que emparejar la aleatorización con actividades de mejora de la calidad puede generar evidencia para las partes interesadas.

## Resumen

**Importancia.** Los responsables de definir las políticas han tratado de desalentar la prescripción simultánea de opiáceos y benzodiazepinas (coprescripción) porque se asocia con sobredosis. Las alertas por correo electrónico enviadas por los farmacéuticos pueden reducir la coprescripción, pero esta intervención carece de evidencia procedente de estudios aleatorizados.

**Objetivo.** Investigar si los correos electrónicos que los farmacéuticos envían a los profesionales que tratan a pacientes que han recibido recientemente opiáceos y benzodiazepinas logran reducir la coprescripción de estos medicamentos.

**Diseño, entorno y participantes.** Ensayo clínico aleatorizado (intención de tratar) realizado en 2019-2021 que reclutó a pacientes y a los profesionales responsables de su salud (prescriptores y gestores de atención primaria) en la Región de la Capital Nacional del Sistema de Salud Militar. Participaron 2.237 pacientes a los que se les habían prescrito recientemente opioides y benzodiazepinas de forma conjunta. Estos pacientes estaban bajo el cuidado de 789 profesionales que eran elegibles para recibir correos electrónicos.

**Intervenciones.** Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a que sus prescriptores recibieran alertas por correo electrónico o a recibir la atención habitual. Los farmacéuticos clínicos enviaron las alertas por correo electrónico. Los mensajes se estandarizaron y se diseñaron para facilitar la coordinación entre los profesionales, aumentar el conocimiento de las guías y proporcionar recomendaciones y recursos.

**Medidas principales de resultados.** Los resultados primarios fueron el número de días que los pacientes recibieron opioides, benzodiazepinas y opioides y benzodiazepinas simultáneamente durante los 90 días siguientes a su inscripción en el estudio, evaluado mediante tests unilaterales de hipótesis. Los resultados secundarios incluyeron la prescripción total de opioides y benzodiazepinas por parte de estos profesionales, incluyendo a los pacientes ajenos al estudio, para obtener resultados más amplios sobre su patrón de prescripción.

**Resultados.** De 2.237 pacientes, 1.187 fueron asignados al tratamiento y 1.050 al control; 1.275 (57%) eran mujeres. Los pacientes recibieron una media de 31 (DE 44) días de opioides y 33 (34) días de benzodiazepinas en los 90 días previos a su inscripción. No se detectaron diferencias en los criterios de valoración primarios, incluyendo los opiáceos recibidos por los pacientes (diferencia ajustada, 1,1 días; IC del 95%,  $-\infty$  a 3,0;  $p = 0,81$ ), las benzodiazepinas (diferencia ajustada, -0,6 días; IC del 95%,  $-\infty$  a 1,4;  $p = 0,30$ ), y los opiáceos y las benzodiazepinas juntos (diferencia ajustada, -0,1 días; IC del 95%,  $-\infty$  a 0,7;  $p = 0,41$ ). De 789 profesionales, 429 se incluyeron en el grupo que recibió la intervención, 325 en el control y 35 fueron excluidos. No se detectaron diferencias en la prescripción total de opiáceos, benzodiazepinas o ambas clases de fármacos juntos por parte de los profesionales.

**Conclusiones y relevancia.** En este ensayo clínico aleatorizado en el que los farmacéuticos enviaron correos electrónicos a los profesionales, las alertas por correo electrónico no lograron reducir de forma detectable la coprescripción, lo que pone de relieve el valor de usar estrategias alternativas. Combinar la aleatorización con actividades de mejora de la calidad puede ayudar a las partes interesadas que buscan intervenciones basadas en la evidencia para fomentar la atención acorde con las guías.

## Plan de estudios sobre medicamentos de calidad inferior y falsificados para estudiantes de farmacia.

### Guía curricular y marco de competencias 2021

(Curriculum for pharmacy students on substandard and falsified medicines. Curriculum guide and competency framework 2021)

International Pharmaceutical Federation (FIP), noviembre 2021

<https://www.fip.org/file/4917>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** plan de estudios, medicamentos falsificados, medicamentos subestándar, mala calidad de los medicamentos, medir la calidad de los medicamentos

## Resumen ejecutivo

Los productos médicos de calidad subestándar y falsificados (SF) constituyen una importante amenaza para la salud pública que pone en peligro el acceso a productos médicos seguros, de calidad, eficaces y asequibles. Los productos médicos de calidad

subestándar pueden carecer de principio activo o contener un nivel inadecuado, lo que les resta capacidad curativa o provoca resultados terapéuticos engañosos [1]. Además, los productos falsificados pueden contener sustancias tóxicas que pueden provocar discapacidad o muerte [2]. La consecuencia es una falta de confianza en los servicios de salud [3,4]. En particular, se espera que la falsificación de antibióticos contribuya en gran medida a la resistencia a los antimicrobianos. Todos los medicamentos y productos para la salud están en peligro, tanto



los que salvan vidas como los que afectan el estilo de vida, los genéricos y los de marca, y ahora también se ven cada vez más afectados los medicamentos biológicos [5,6].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) es una agencia intergubernamental que facilita la gestión de los problemas de salud a nivel internacional. Pertenece a la familia de las Naciones Unidas y está compuesta por 194 Estados miembros. La OMS realiza una serie de actividades, con los estados miembros y las partes interesadas, para minimizar los riesgos de los productos médicos subestándar o falsificados, incluyendo el desarrollo de políticas, la identificación de buenas prácticas, la recopilación y el análisis de datos, y la emisión de alertas, para así informar mejor la toma de decisiones al manifestar lo que se puede hacer para asegurar las cadenas de suministro y generar capacidad reguladora para evitar que los productos médicos subestándar o falsificados lleguen a los pacientes.

Aunque es extremadamente difícil cuantificar el problema con precisión, los esfuerzos recientes de la OMS y otros organismos para ayudar a los países a rastrear y notificar los productos médicos subestándar o falsificados sugieren que el problema va en aumento. El sistema mundial de vigilancia y monitoreo (GSMS) de la OMS para productos médicos subestándar o falsificados ha recibido más de 2.000 notificaciones desde 2013. Esta cifra podría estar subestimada, ya que se ha demostrado que los profesionales de la salud solo notifican incidentes graves, según los datos del GSMS. De las regiones identificadas en el informe, el África subsahariana emitió la mayor parte de las notificaciones al GSMS [7]. En 2017, la OMS estimó que 1 de cada 10 medicamentos disponibles en los países de ingresos bajos y medios era de calidad inferior o falsificado, con un coste anual estimado de US\$30.500 millones [8].

Esto se debe en parte a que la globalización y el comercio electrónico han aumentado la complejidad de la cadena de suministro de medicamentos, proporcionando numerosos puntos de entrada para productos médicos producidos de forma poco ética e ilegal. La globalización del mercado de los principios farmacéuticos activos y de los productos médicos acabados permite que los productos médicos se fabriquen en una parte del mundo, se envasen en otra y se distribuyan en una tercera. El aumento exponencial de la conectividad a Internet y de las telecomunicaciones móviles ha abierto un mercado global para proveedores y consumidores de productos médicos.

A pesar de que los líderes mundiales se centran cada vez más en la salud pública y el bienestar, muchos sistemas médicos siguen viéndose perjudicados por los medicamentos subestándar o falsificados. Como consecuencia de la presencia de estos productos, en el África subsahariana se ha registrado un número considerable de muertes. Un estudio sobre terapias antimaláricas estimó que los medicamentos subestándar o falsificados podrían causar 529 muertes adicionales por millón de casos de malaria al año debido al tratamiento inadecuado [9]. Cuando se combina con los datos de la Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud, podría llegar hasta 267.000 muertes adicionales al año [6]. Por lo

tanto, está claro que hay que informar e intervenir para reducir la inaceptable pérdida de vidas humanas.

Es importante conocer a fondo la amenaza global que suponen los productos médicos subestándar o falsificados para evitar que lleguen a los pacientes. Los profesionales de la salud son clave para responder a ellos de forma proporcionada y coherente: detectando rápidamente los productos médicos subestándar o falsificados cuando penetran las cadenas de suministro y notificándolo a las autoridades, así como educando y asesorando a los pacientes que han estado expuestos a ellos.

A pesar de ser una fuente precisa y fiable de notificaciones de medicamentos subestándar y falsificados, los profesionales de la salud citan una serie de obstáculos para su notificación, entre los que se incluyen la falta de concienciación, la falta de retroalimentación, los sistemas de notificación excesivamente complicados e incluso el miedo a ser reprendidos por sus superiores [7]. Consecuentemente, la OMS propuso como solución la elaboración de un currículo educativo modular para mejorar los procesos de notificación y los comportamientos de los profesionales de la salud de primera línea, en concreto los farmacéuticos, en regiones del mundo de alto riesgo, como el África subsahariana.

## Referencias

1. World Health Organization: What Do SSFFC Medical Products Contain? Geneva: World Health Organization, 2017. Available at: [http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/faq-ssffc\\_1-10/en/index2.html](http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/faq-ssffc_1-10/en/index2.html)
2. World Health Organization: What Is the Harm Caused by SSFFC Medical Products? Geneva: World Health Organization, 2017. Available at: [http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/faq-ssffc\\_1-10/en/index5.html](http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/faq-ssffc_1-10/en/index5.html)
3. Newton PN, Green MD, Fernández FM, Day NP, White NJ. Counterfeit anti-infective drugs. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(9):602-13.
4. Nsimba SE. Problems associated with substandard and counterfeit drugs in developing countries: a review article on global implications of counterfeit drugs in the era of antiretroviral (ARVs) drugs in a free market economy. *East Afr J Public Health.* 2008;5(3):205-10.
5. World Health Organization: Which Medical Products Are Most Affected? Geneva: World Health Organization, 2017. Available at: [http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/faq-ssffc\\_1-10/en/index1.html](http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/faq-ssffc_1-10/en/index1.html)
6. World Health Organization: WHO Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified Medical Products. Geneva: World Health Organization, 2017. Report No.: WHO/EMP/RHT/2017.01.
7. WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: [https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMSreport\\_EN.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMSreport_EN.pdf?ua=1)
8. A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products: World Health Organization; 2017.
9. Kaur H, Allan EL, Mamadu I, Hall Z, Ibe O, El Sherbiny M, et al. Quality of Artemisinin-Based Combination Formulations for Malaria Treatment: Prevalence and Risk Factors for Poor Quality Medicines in Public Facilities and Private Sector Drug Outlets in Enugu, Nigeria. *PLOS ONE.* 2015;10(5):e0125577.



## Abordaje de las enfermedades respiratorias crónicas desde la atención farmacéutica.

Foro Farmacéutico de las Américas  
Boletín Informativo 11, 31 de octubre de 2022

- Enfermedades respiratorias crónicas: un manual para farmacéuticos.
- Guía de referencia de conocimientos y habilidades para el desarrollo profesional en enfermedades respiratorias crónicas.

El manual para farmacéuticos sobre enfermedades respiratorias crónicas, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aborda temas como las manifestaciones clínicas de estas entidades patológicas, sobre su prevención, detección y control, las pruebas de cribaje, el trabajo interprofesional, el manejo no farmacológico y farmacológico de estas enfermedades, incluida la optimización de medicamentos y los cuidados paliativos.

Esta publicación muestra los aspectos presentes y futuros relacionados con la integración del farmacéutico en la atención de las enfermedades respiratorias crónicas, así como indicadores para medir los servicios farmacéuticos, las barreras para su

implementación y explora las consideraciones éticas y la investigación basada en la práctica relacionada con estas patologías.

El manual está acompañado de una guía de referencia que define los conocimientos y habilidades que los farmacéuticos deben adquirir para brindar atención farmacéutica en enfermedades respiratorias crónicas.

Estas dos publicaciones son de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), están disponibles en idioma inglés y pueden consultar en los siguientes enlaces:

- Enfermedades respiratorias crónicas: un manual para farmacéuticos: <https://www.fip.org/file/5230>
- Guía de referencia de conocimientos y habilidades para el desarrollo profesional en enfermedades respiratorias crónicas: <https://www.fip.org/file/5231>

## El cáncer y la atención farmacéutica

Foro Farmacéutico de las Américas  
Boletín Informativo 11, 31 de octubre de 2022

- Atención del cáncer: un manual para farmacéuticos.
- Guía de referencia de conocimientos y habilidades para el desarrollo profesional en la atención del cáncer

La carga global del cáncer está aumentando y requiere una respuesta más sólida de los sistemas de salud en todo el mundo en el contexto de un enfoque integrado.

La oncología es un área donde el cambio es muy rápido y los farmacéuticos deben estar bien preparados para implementar significativamente muchos de los nuevos tratamientos, tecnologías e investigaciones en el cuidado del cáncer.

El manual de atención del cáncer para farmacéuticos cubre aspectos sobre la prevención, las pruebas de cribaje y el diagnóstico temprano, el tratamiento no farmacológico, el tratamiento farmacológico y su optimización abordando los efectos adversos, las complicaciones y el tratamiento de

poblaciones específicas, así como el pronóstico del cáncer y la atención al final de la vida.

También se presentan modelos de un servicio farmacéutico en la atención del cáncer. Como complemento del manual se ofrece una guía que identifica los conocimientos y las habilidades que requiere el farmacéutico para desarrollar, mejorar y actualizar la atención farmacéutica del cáncer.

Estas dos publicaciones son de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), están disponibles en idioma inglés y pueden revisar en los siguientes enlaces:

- Atención del cáncer: un manual para farmacéuticos: <https://www.fip.org/file/5248>
- Guía de referencia de conocimientos y habilidades para el desarrollo profesional en la atención del cáncer: <https://www.fip.org/file/5245>

## Atención de las enfermedades cardiovasculares desde la farmacia

Foro Farmacéutico de las Américas  
Boletín Informativo 11, 31 de octubre de 2022

- Enfermedades cardiovasculares: un manual para farmacéuticos.
- Guía de referencia de conocimientos y habilidades para el desarrollo profesional en enfermedades cardiovasculares

Una amplia gama de oportunidades se presenta para que los farmacéuticos brinden servicios para abordar las enfermedades cardiovasculares (ECV).

El manual para farmacéuticos en ECV muestra los aspectos presentes y futuros relacionados con la integración del

farmacéutico en la atención de estas patologías, cubriendo temas como: prevención y control, pruebas de cribado e identificación de las manifestaciones clínicas, referencia y colaboración interprofesional, tratamientos farmacológicos, optimización en el uso de los medicamentos y métricas para la medición del progreso clínico, guía para la práctica farmacéutica en ECV basada en la investigación, consideraciones éticas y barreras para la provisión de estos servicios farmacéuticos.

El manual se complementa con una guía de referencia que define los conocimientos y habilidades que los farmacéuticos deben

adquirir para ampliar y consolidar sus servicios y roles en la atención de las ECV.

Estas dos publicaciones son de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), están disponibles en idioma inglés y se pueden acceder en los siguientes enlaces:

- Enfermedades cardiovasculares: un manual para farmacéuticos: <https://www.fip.org/file/5251>
- Guía de referencia de conocimientos y habilidades para el desarrollo profesional en enfermedades cardiovasculares: <https://www.fip.org/file/5252>

### **Cómo los farmacéuticos pueden mejorar la adherencia de los pacientes**

José María Gómez

*El Global*, 18 noviembre 2022

<https://elglobal.es/farmacia/como-los-farmacuticos-pueden-mejorar-la-adherencia-de-los-pacientes/>

Conocer sus factores personales, implicarlo como parte activa del tratamiento, favorecer el seguimiento o la colaboración con atención primaria, claves para los profesionales farmacéuticos

Las consecuencias a la falta de adherencia es un problema a nivel mundial. El 50 por ciento de los pacientes crónicos no cumple correctamente al tratamiento prescrito. Se estima que esto produce un coste en el mundo de 125 mil millones de euros y 250 mil muertes prematuras al año, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En España provoca 18 mil muertes prematuras anuales y tiene un coste para el Sistema Nacional de Salud de más de 11 mil millones de euros. Por ello, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha realizado un encuentro para abordar cómo la farmacia comunitaria puede aportar su grano de arena.

Esta problemática es multicausal. Influye la edad, el entorno cultural, el nivel educativo o la personalidad, entre otras. Por ejemplo, la soledad también ha de tenerse en cuenta, porque las personas que viven solas presentan menos adherencia. Es importante tener en cuenta esta circunstancia porque en poco más de diez años habrá cerca de 6 millones de hogares españoles unipersonales, casi el 30 por ciento de la población. También es importante poner un especial énfasis en el paciente anciano. Ya que suele tener un gran número de médicos prescriptores, pueden estar polimedcados, con tratamientos complejos, o tienen falta de apoyo del entorno familiar.

Los profesionales coinciden en que es imprescindible que las intervenciones sean individualizadas para que sean más efectivas. También es fundamental implicar al paciente como parte activa en las estrategias en salud. Incluso, en la medida de lo posible, reducir el número de fármacos y simplificar los tratamientos.

#### **¿Se puede anticipar la falta de adherencia?**

Se calcula que entre el 60 y 80 por ciento de los pacientes no son honestos con su médico. Más de un tercio no expresan desacuerdo con las sugerencias del profesional y más de la mitad no cuestionan aquello que no han entendido de tu tratamiento. ¿Cómo generar esa confianza y honestidad? Para el psicólogo Hernán Cancio, los pacientes no deben sentirse juzgados ni exigidos. Los farmacéuticos deben dar mensajes que validen la dificultad, respetar el no y la opción elegir. “Se da demasiada charla e imposición y poca conexión”. Para establecer este diálogo es útil realizar preguntas predictoras y conocer la percepción de competencia del paciente: si se siente capaz de

seguir el tratamiento o cuán difícil le resulta realizar los ejercicios.

Para el médico Salvador Casado “la medición de la adherencia es compleja”. Primero depende de los factores personales, que son más complejos de conocer. Pero también hay factores generales como los sociales, económicos y comunitarios que ya se saben a priori y permiten adelantarse. Por ejemplo, está comprobado que en aquellas zonas con rentas más bajas la adherencia es menor. Por último, no hay que obviar los factores del propio profesional, ya que la actitud con la que se dirige a los pacientes también influye.

Los profesionales inciden en mejorar la relación médico paciente, la confianza, disminuir malentendidos, olvidos y falta de seguimiento de recomendaciones clínicas. Es decir, escuchar más al paciente y proporcionar información clara y por escrito, “poniéndose a su nivel, pero sin paternalismos”, justifica Casado. Además, es importante favorecer la accesibilidad y la formulación de dudas sobre efectos secundarios u otras cuestiones.

#### **Papel del farmacéutico**

Los expertos demandan un abordaje de las enfermedades de manera más cualitativa que cuantitativa, es decir, valorar cada caso de forma individual y conocer las debilidades y fortalezas de cada paciente. “No hay una estrategia única para todos”, explica Ana Isabel Guillén, jefa de servicio de Trabajo Social, Área Sanitaria Santiago de Compostela y Barbanza.

La labor del farmacéutico es clave. Debe ser capaz de comunicar con habilidad y evitar una saturación de información que en ocasiones lleva al incumplimiento. “No se observa la querencia a la omisión”, demanda Hernán Cancio, que se muestra de acuerdo en estudiar a cada paciente de manera particular, tanto sus creencias, como sus actitudes. “El paciente sabe que incumplir le hace mal pero hay que explorar esas razones que subyacen, sus dificultades a la hora de tomar la medicación”.

Es primordial mejorar la comunicación entre la farmacia comunitaria y atención primaria. Tender puentes sobre el control y seguimiento para detectar la falta de adherencia, alertar, por ejemplo, si se detecta infradisposición o cambios de medicación. “El trabajo desde farmacia comunitaria y hospitalaria es oro pulido si se comparte”, argumenta Salvador Casado. Una colaboración que evitaría el gran coste a nivel sanitario y social que conlleva la falta de adherencia.

Portugal. **Interacciones potenciales entre medicamentos en la farmacia comunitaria - Un estudio exploratorio**  
(*Interações medicamentosas potenciais em farmácia comunitária – Estudo exploratório*)

Ángelo Jesus, Rita Primo Oliveira

Acta Farmacêutica Portuguesa 2022; 11(1):

<https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/296/241>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

Las interacciones farmacológicas potenciales se producen cuando se prescriben de forma concomitante dos medicamentos que se sabe que interactúan entre sí, independientemente de que se produzca algún efecto adverso para la salud del paciente. Las interacciones medicamentosas potenciales preceden a las interacciones medicamentosas, y son mucho más frecuentes que estas últimas, constituyendo un riesgo creciente para la salud de la población mundial, y una importante causa prevenible de morbilidad y mortalidad.

Así pues, el objetivo principal del presente estudio consiste en analizar y clasificar las interacciones medicamentosas potenciales que se identificaron en la farmacia comunitaria. Para ello, se recogieron datos sobre las recetas emitidas para los pacientes a través de un formulario en línea, durante un periodo de 4 meses, y se recogieron 284 recetas. De las recetas recogidas con más de un medicamento prescrito, 132 presentaban al menos una interacción farmacológica potencial, lo que corresponde al 47,5% de la muestra total.

El número de interacciones farmacológicas potenciales descritas en la muestra es de 288, y más de la mitad se clasifican como

mayores y sólo el 1,4% como menores. Las clases terapéuticas de los fármacos implicados con mayor frecuencia en las interacciones farmacológicas potenciales fueron los antihipertensivos, seguidos de los antidepresivos y los antidiabéticos orales; y, a su vez, el fármaco que participó con mayor frecuencia fue el ácido acetilsalicílico.

Por eso, a pesar de los beneficios asociados a la prescripción de múltiples fármacos para tratar o controlar enfermedades y mejorar la calidad de vida de los pacientes, se insiste en que la prescripción se debe equilibrar con los riesgos que conlleva. Así, la prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales fue alta, estando presente en cerca del 50% de las prescripciones, siendo las interacciones mayores las más prevalentes. Se espera que este estudio contribuya a futuros estudios, que analicen tanto las interacciones farmacológicas potenciales como de las interacciones farmacológicas y su impacto en el éxito terapéutico, como el diseño de posibles estrategias para minimizar la prevalencia de estas interacciones.

Disponibile en portugués en el enlace que aparece en el encabezado

Puerto Rico. **Farmacias de la comunidad se oponen a que Walgreens y CVS participen en el plan vital**

*Sin Comillas*, 6 de noviembre de 2022

<https://sincomillas.com/farmacias-de-la-comunidad-se-oponen-a-que-walgreens-y-cvs-participen-en-el-plan-vital/>

Una coalición de grupos que representan a más de 850 farmacias de comunidad, apoyadas por el Centro Unido de Detallistas (CUD) y la Cámara de Comercio de Puerto Rico (CCPR), denunciaron la presión que están realizando las cadenas Walgreens y CVS para participar en el plan de salud del Gobierno (Plan Vital) y pidieron al Gobierno que evite que estas grandes cadenas puedan ofrecer servicios del Plan Vital.

La entrada de las grandes cadenas de farmacias al Plan Vital provocarán el cierre de una de cada cinco farmacias de la comunidad y la pérdida de cientos de empleos, según Carlos Torrado, presidente de Farmacias Aliadas, citando estudios propios. Se estima que las alrededor de 850 farmacias de la comunidad dan empleo 14,000 personas de forma directa y a 4,000 de forma indirecta.

La coalición pidió que se deje inalterado la red de farmacia del Plan Vital que ha funcionado bien por más de veinte años y que no se atente contra empresas puertorriqueñas que le están sirviendo al país.

“Hacemos un llamado urgente al Gobernador, al Secretario de Salud, al Secretario de Desarrollo Económico y a la Directora de ASES a que no den marcha atrás a la política pública que se ha mantenido por 20 años y que no trastocan el acceso del paciente que tan bien ha funcionado y es la razón de ser del sistema”, reclamó Torrado

“Por dos décadas, las más de 850 farmacias de la comunidad han trabajado junto a la Administración de Seguros de Salud (ASES) para proveer los servicios de farmacia a cerca de 1.3 millones de pacientes médico-indigentes. Desde entonces, ASES y el Gobierno han realizado estudios que han demostrado los altos niveles de satisfacción con los servicios provistos por las farmacias de la comunidad y el amplio acceso que tienen los pacientes del Plan Vital en todos los municipios de la isla”, indicó Ivis González, presidenta de la Junta de Directores de la Asociación de Farmacias de Comunidad.

Heriberto Ortiz Martínez, director ejecutivo de Coopharma, indicó que han pasado siete gobernadores distintos y “el compromiso del Gobierno con las farmacias de la comunidad y las pequeñas y medianas empresas ha garantizado el servicio al sistema por manos netamente puertorriqueñas por décadas, ya que ha sido la fórmula del éxito, validado directamente por la misma dependencia de ASES, a través de sus beneficiarios. Es importante recordar que Walgreens estuvo ya en el Plan de salud del gobierno y lo abandonó, cuando no estuvo de acuerdo con los ajustes tarifarios que realizó el gobierno en cuanto a los reembolsos a recibir. Sencillamente estas cadenas quisieron imponer su tarifario y al no ser aceptados por el gobierno, dejaron de servir a todos los puertorriqueños/as trastocando el servicio de todo un pueblo. Ahora que el mercado está estable y bien atendido, quieren volver a inestabilizar a un mercado que ya

está bien servido por empresarios locales quienes en conjunto son mucho más que las farmacias de cadena y operan en municipios donde las grandes cadenas no operan”.

El presidente de la Cámara de Comercio de Puerto Rico, Cameron McKenzie Hertell abogó por que “el Senado apruebe y el Gobernador de Puerto Rico firme el RC de la C 410 que busca

ordenarle a la ASES paralizar cualquier trámite o consideración sobre la apertura, modificación o conversión de la red de farmacia actual dentro del Plan Vital. A su vez, lo exhortó a que se reitere la política pública vigente de mantener inalterada la red de proveedores de farmacia existentes dentro del plan de salud del gobierno.”

## Utilización

### Los padres y la melatonina para los hijos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (1)

#### Tags: abuso de melatonina, insomnio

Está creciendo la preocupación entre los médicos porque cada vez hay más padres estresados que dan melatonina a sus hijos para ayudarles a dormir, informa Reuters en la noticia que resumimos a continuación [1].

Los estadounidenses gastaron casi el doble en productos de melatonina en los últimos 12 meses -cerca de US\$1.100 millones - que durante el mismo periodo hace tres años, según datos de la empresa de estudios de mercado NielsenIQ. Esta empresa no recaba información específica sobre el consumo de melatonina entre los niños.

La melatonina de los suplementos dietéticos suele ser una forma sintética de la hormona que nuestro cerebro produce de forma natural para ayudarnos a conciliar el sueño, y los médicos la consideran segura como somnífero temporal. Si bien la melatonina no genera adicción, preocupa que pueda generar un hábito psicológico que dificulte conciliar el sueño cuando no se consume.

Este otoño, la Academia Americana de Medicina del Sueño publicó una advertencia instando a los padres a consultar con un médico antes de administrar melatonina a sus hijos, en línea con recomendaciones similares publicadas por los Institutos Nacionales de la Salud en julio.

El número anual de llamadas al centro de intoxicaciones relacionadas con la ingestión pediátrica de melatonina que se han informado a los centros de todo EE UU aumentó en un 41% en 2021, en comparación con 2019, para alcanzar alrededor de 53.000. El 90% de estos casos se manejaron en el hogar y son relativamente inofensivos (somnia leve y a veces dolores de cabeza y mareos).

Los pediatras suelen recomendar el uso de melatonina a corto plazo junto con otros cambios de comportamiento, como limitar el tiempo de pantalla y establecer horarios coherentes para acostarse y levantarse. Sin embargo, los especialistas del sueño y los profesionales de la salud mental están preocupados porque los efectos del consumo de melatonina a largo plazo están poco estudiados.

La FDA regula la melatonina como si se tratara de un suplemento dietético, es decir no la aprueba y no la estudia hasta que ya están comercializados.

#### Fuente Original

1. Janin, Alex. Parents are giving kids melatonin to help them sleep, doctors have concerns. Wall Street Journal, 16 de noviembre de 2022 <https://www.wsj.com/articles/melatonin-kids-sleep-safe-doctors-concerns-11668460492>

### Uso excesivo de medicamentos en países de ingresos bajos y medios: una revisión exploratoria

(Overuse of medications in low- and middle-income countries: a scoping review).

L. Albarqouni, S. Palagama, J. Chai, P. Sivananthajothy et al,

*Bull World Health Organ.* 2023 Jan 1;101(1):36-61D. doi: 10.2471/BLT.22.288293.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9795388/> (de libre acceso en inglés)

#### Resumen

**Objetivo** Identificar y resumir la evidencia sobre el grado del uso excesivo de medicamentos en los países de ingresos bajos y medios, sus causas, consecuencias y posibles soluciones.

**Métodos** Se realizó una revisión exploratoria mediante búsquedas en las bases de datos PubMed®, Embase®, APA PsycINFO® y Global Index Medicus a partir de una combinación de términos MeSH y palabras de texto libre sobre el uso excesivo de medicamentos y el sobretratamiento. Se incluyeron estudios en cualquier idioma publicados antes del 25

de octubre de 2021 y que informaran sobre el grado del uso excesivo, sus causas, consecuencias y soluciones.

**Resultados** Se examinaron 3489 registros únicos y se incluyeron 367 estudios que informaron sobre más de 5,1 millones de recetas en 80 países de ingresos bajos y medios, con estudios del 58,6 % (17/29) de todos los países de ingresos bajos, el 62,0 % (31/50) de todos los países de ingresos medios bajos y el 60,0 % (33/55) de los países de ingresos medios altos. De los estudios incluidos, 307 (83,7 %) informaron sobre el grado de uso excesivo de medicamentos, con estimaciones que oscilaban entre el 7,3 % y el 98,2 % (rango intercuartil: 30,2-64,5). Las clases



más usadas en exceso incluían los antimicrobianos, los psicofármacos, los inhibidores de la bomba de protones y los antihipertensores. Los factores causantes incluyeron el conocimiento limitado de los daños del uso excesivo, la polifarmacia, la falta de regulación y las influencias financieras. Las consecuencias incluían el daño a los pacientes y el coste. Solo el 11,4 % (42/367) de los estudios evaluaron las soluciones, entre las que se encontraban las reformas normativas, las iniciativas de educación, de desprescripción y de retroalimentación de auditorías.

**Conclusión** Cada vez hay más evidencias de que el uso excesivo de medicamentos está muy extendido en los países de ingresos bajos y medios, de múltiples clases de medicamentos, y se dispone de datos insuficientes sobre soluciones procedentes de ensayos aleatorizados. Hay oportunidades de crear colaboraciones para desarrollar y evaluar con rigor posibles soluciones para reducir el uso excesivo de los medicamentos.

### Actitudes y creencias de los adultos mayores y de los cuidadores hacia la deprescripción en los países francófonos: un estudio transversal multicéntrico

*(Attitudes and beliefs of older adults and caregivers towards deprescribing in French-speaking countries: A multicenter cross-sectional study)*

Barbara Roux, Bianca Rakheja, Caroline Sirois, et al  
*European Journal of Clinical Pharmacology* 2022; 78:1633–1646  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-022-03368-1>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

#### Resumen

**Objetivo.** El éxito de la deprescripción requiere entender las actitudes de los adultos mayores y de los cuidadores hacia este proceso. Este estudio intenta captar estas actitudes en cuatro países francófonos e identificar los factores asociados.

**Métodos.** Se realizó un estudio transversal multicéntrico. Se administró la versión francesa del cuestionario revisado "Actitudes de los pacientes hacia la deprescripción" (Patients' Attitudes Towards Deprescribing - rPATD) en Bélgica, Canadá, Francia y Suiza. Se incluyeron adultos mayores  $\geq 65$  años que vivían en la comunidad o en residencias de ancianos y tomaban  $\geq 1$  medicamento prescrito, y cuidadores de adultos mayores con características similares. Se llevaron a cabo regresiones logísticas multivariantes para analizar los factores asociados con la disposición a deprescribir.

**Resultados.** Respondieron al cuestionario 367 adultos mayores ( $79,3 \pm 8,7$  años, 63% residentes en la comunidad, 54%  $\geq 5$  medicamentos) y 255 cuidadores no emparentados ( $64,4 \pm 12,6$  años) que cuidaban a personas mayores ( $83,4 \pm 7,9$  años, 52%

residentes en la comunidad, 69%  $\geq 5$  medicamentos). El 87,5% de los adultos mayores y el 75,6% de los cuidadores dijeron que estarían dispuestos a suspender los medicamentos si el médico dijera que era posible. El 46% tanto de los adultos mayores como de los cuidadores se mostraron reacios a suspender una medicación que hubiera estado tomando durante mucho tiempo. Una puntuación baja en el factor "preocupación por dejar de tomar" (adultos mayores: razón ajustada de probabilidades u odds ratio ajustado: 0,21; IC 95%: 0,07-0,59), y una puntuación alta en el factor "implicación" (adultos mayores: razón ajustada de probabilidades: 2,66; IC 95%: 1,01-7,07; cuidadores: razón ajustada de probabilidades: 11,28; IC 95%: 1,48-85,91) se asociaron con la disposición a deprescribir.

**Conclusiones.** Una proporción significativa de adultos mayores y cuidadores de países francófonos están abiertos a la deprescripción. A pesar de esta aparente disposición, las conversaciones sobre deprescripción en la práctica clínica siguen siendo marginales, lo que subraya la importancia de optimizar la integración de las herramientas existentes, como rPATD.

### Casi 40 millones de niños son peligrosamente susceptibles a la creciente amenaza del sarampión

*(Nearly 40 million children are dangerously susceptible to growing measles threat)*

CDC, OMS, 23 de noviembre de 2022

<https://www.cdc.gov/media/releases/2022/p1123-measles-threat.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Tags:** vacunas, programas de inmunización, eliminación del sarampión

La cobertura vacunal contra el sarampión ha estado disminuyendo constantemente desde el comienzo de la pandemia por covid-19. En 2021, una cifra récord de casi 40 millones de niños ¿en el mundo? no recibieron una dosis de la vacuna contra el sarampión: 25 millones de niños no recibieron su primera dosis y otros 14,7 millones no recibieron su segunda dosis, según informa una publicación conjunta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE UU. Este descenso supone un

retroceso significativo en el progreso mundial hacia la consecución y el mantenimiento de la eliminación del sarampión, y deja a millones de niños susceptibles de contraer la infección.

Se calcula que en 2021 se produjeron 9 millones de casos y 128.000 muertes por sarampión en todo el mundo. Veintidós países experimentaron brotes grandes y perturbadores. La disminución de la cobertura vacunal, el debilitamiento de la vigilancia del sarampión y las continuas interrupciones y retrasos en las actividades de inmunización debido al covid-19, así como la persistencia de grandes brotes en 2022, convierten al



sarampión en una amenaza inminente en todas las regiones del mundo.

"La paradoja de la pandemia es que, mientras que las vacunas contra el covid-19 se desarrollaron en un tiempo récord y se distribuyeron en la mayor campaña de vacunación de la historia, los programas de inmunización sistemática se vieron gravemente perturbados, y millones de niños dejaron de recibir las vacunas que salvan vidas contra enfermedades mortales como el sarampión", dijo el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la OMS. "Volver a poner en marcha los programas de inmunización es absolutamente crucial. Detrás de cada estadística de este informe hay un niño en riesgo de contraer una enfermedad prevenible".

La situación es grave: el sarampión es uno de los virus humanos más contagiosos, pero se puede prevenir casi por completo mediante la vacunación. Se necesita una cobertura del 95% o más con 2 dosis de vacuna que contenga la del sarampión para generar inmunidad de rebaño, proteger a las comunidades y lograr y mantener la eliminación del sarampión. El mundo está muy por debajo de esa cifra, ya que sólo el 81% de los niños reciben su primera dosis de vacuna antisarampionosa, y sólo el 71% de los niños reciben su segunda dosis de vacuna antisarampionosa. Estas son las tasas mundiales más bajas de cobertura de la primera dosis de vacunación contra el sarampión desde 2008, aunque la cobertura varía según el país.

### Es urgente movilizarse a nivel mundial

El que haya un caso de sarampión en cualquier lugar es una amenaza en todos, ya que el virus se puede propagar rápidamente a múltiples comunidades y a través de las fronteras internacionales. Ninguna región de la OMS ha logrado y mantenido la eliminación del sarampión. Desde 2016, 10 países que previamente habían eliminado el sarampión experimentaron brotes y restablecieron la transmisión.

La directora de los CDC, la Dra. Rochelle P. Walensky dijo: "El número récord de niños subinmunizados y susceptibles al sarampión muestra el profundo daño que han sufrido los sistemas de inmunización durante la pandemia por covid-19. Los brotes de sarampión ilustran las debilidades de los programas de inmunización, pero los funcionarios de salud pública pueden utilizar la respuesta a los brotes para identificar a las comunidades en riesgo, comprender las causas de la subvacunación y ayudar a ofrecer soluciones adaptadas localmente para garantizar que las vacunas estén disponibles para todos".

En 2021, casi 61 millones de dosis de vacunas contra el sarampión se pospusieron o se perdieron debido a retrasos relacionados con covid-19 durante las campañas de inmunización en 18 países. Los retrasos aumentan el riesgo de brotes de sarampión, por lo que el momento para que los funcionarios de salud pública aceleren los esfuerzos de vacunación y fortalezcan la vigilancia es ahora. Los CDC y la OMS instan a la acción coordinada y colaborativa de todos los socios a nivel mundial, regional, nacional y local para priorizar los esfuerzos para encontrar e inmunizar a todos los niños desprotegidos, incluyendo a los que no se vacunaron durante los últimos dos años.

Los brotes de sarampión ilustran las deficiencias de los programas de inmunización y otros servicios esenciales de salud. Para mitigar el riesgo de brotes, los países y las partes interesadas a nivel mundial deben invertir en sistemas de vigilancia sólidos. En el marco de la estrategia mundial de inmunización de la Agenda de Inmunización 2030, los socios mundiales en materia de inmunización mantienen su compromiso de apoyar las inversiones en el fortalecimiento de la vigilancia como medio para detectar rápidamente los brotes, responder con urgencia e inmunizar a todos los niños que aún no están protegidos contra las enfermedades prevenibles mediante la vacunación.

### Brasil. Perfil epidemiológico de las intoxicaciones exógenas por medicamentos en Paraná

(*Perfil epidemiológico das intoxicações exógenas por medicamentos no Paraná*)

Veridiana Leite da Silva de Lima, Nádia Raquel Suzini Camillo

*Brazilian Journal of Health Review*, 2022; 5 (6): 24291-24303

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/55330>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

**Objetivo:** Identificar el perfil epidemiológico de las intoxicaciones exógenas por medicamentos notificadas en el estado de Paraná, entre 2011 y 2021.

**Materiales y métodos:** Se trata de un estudio epidemiológico, transversal, cuantitativo y descriptivo, realizado a partir de casos de intoxicaciones exógenas por medicamentos que se notificaron en el estado de Paraná entre 2011 y 2021. Los datos se extrajeron del Sistema Nacional de Enfermedades y Notificaciones, del Ministerio de Salud. Las variables estudiadas fueron: agente tóxico, año en que se produjo, sexo, grupo etario, circunstancia y desenlace.

**Resultados:** En el período analizado, de los 622.329 casos de intoxicación exógena por medicamentos notificados en Brasil, 12,75% ocurrieron en el estado de Paraná (n=76.238) y, en el estudio, se observa un aumento creciente del número de

notificaciones seguido de una disminución en los dos últimos años. Entre el total de notificaciones investigadas de Paraná, hubo un predominio del sexo femenino (n=54.577; 71,59%) y el grupo de edad más afectado fue entre 40 y 59 años (n=31.955; 41,92%). En cuanto a la circunstancia, el 71,28% de los casos se debieron a un intento de suicidio (n=53.765), destacando el fármaco como principal tóxico que contribuyó a las intoxicaciones exógenas del estado (n=76.238; 55,40%). En cuanto a la evolución de los casos investigados, el 96,16% evolucionaron a curación sin secuelas (n=70.278), el 1,47% se curaron con secuelas (n=1.077) y el 0,70% fallecieron (n=511).

**Conclusiones:** Este estudio mostró que los medicamentos son el principal agente causal de intoxicación de origen exógeno en Paraná e identificó una mayor ocurrencia de casos en mujeres, entre 40 y 59 años, por intento de suicidio, que evolucionaron hacia la curación sin secuelas. Reveló una reducción en el

número de notificaciones por esta causa, en Paraná, durante la pandemia de covid-19.

## Chile. Prevalencia de uso de medicamentos potencialmente inapropiados según los criterios stopp & start y factores asociados a su uso en personas mayores hospitalizadas

Toledo Molina, Vivian Oriana

Tesis

<https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/188966>

**Introducción:** El uso de medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) y medicamentos potencialmente omitidos (MPO) es considerado un problema de salud pública, ya que aumenta la morbi-mortalidad de las personas mayores. Por esta razón, se han desarrollado herramientas para la detección de MPI y MPO, como los criterios STOPP & START. Objetivos: Determinar la prevalencia y factores asociados al uso de MPI en una muestra de PM hospitalizadas en el servicio de medicina interna.

**Metodología:** Estudio analítico, observacional transversal anidado en un ensayo clínico aleatorio y pragmático. Los datos se obtuvieron a partir de la base de datos del proyecto FONIS SA14ID0141, recopilados entre el año 2015 y 2018. La muestra incluyó 613 pacientes de  $\geq 60$  años hospitalizados. La prevalencia de MPI se determinó según STOPP 2015 al ingreso y en algún momento durante la hospitalización, es decir, al ingreso o durante la hospitalización. Mientras que la prevalencia de MPO se determinó sólo al ingreso??? según START 2015. Los factores de riesgo asociados a MPI o MPO se obtuvieron a partir de las características sociodemográficas, mórbidas y farmacoterapéuticas de las personas mayores. Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva y comparativa.

**Resultados:** El 54,3% de las personas mayores eran mujeres y el 59,7% tenía  $\geq 70$  años. La prevalencia de MPI al ingreso y

durante la hospitalización fue 27,8% (n=164) y 30,5% (n=187), respectivamente, mientras en algún momento fue 45,7% (n=280). En cambio, la prevalencia de MPO al ingreso fue 50,2% (n=308). Los factores de riesgo asociados independiente y significativamente al uso de MPI o MPO al ingreso fueron ansiedad/depresión (OR: 2,0, IC 95%: 1,3 – 3,0, p<0,01), polifarmacia (OR: 1,6, IC 95%: 1,1 – 2,5, p<0,05), cardiopatía coronaria (OR: 6,5, IC 95%: 2,4 – 17,3, p<0,001), hiperuricemia (OR: 20,6, IC 95%: 7,0 – 60,6, p<0,001) y comorbilidades entre 2-3 (OR: 4,9, IC 95%: 2,1 – 11,2, p<0,001), 4-5 (OR: 9,3, IC 95%: 3,9 – 21,9, p<0,001), y  $\geq 6$  (OR: 19,7, IC 95%: 7,5 – 51,6, p<0,001).

**Conclusión:** Aproximadamente 1 de cada 3 personas mayores PM utilizaron al menos un MPI al ingreso y durante la hospitalización, mientras que 1 de cada 2 PM utilizaron al menos 1 MPI en algún momento del estudio. Asimismo, 1 de cada 2 PM tuvo al menos un MPO al ingreso. Los pacientes con ansiedad y depresión, polifarmacia y múltiples comorbilidades tienen más riesgo de tener MPI y MPO al ingresar al servicio de medicina interna que aquellos sin estas condiciones. Estos resultados advierten sobre la magnitud del problema y la necesidad de implementar estrategias para reducir los MPI y MPO en personas mayores, las cuales podrían direccionarse en aquellos grupos identificados como de mayor riesgo

## Dinamarca es el único país europeo donde ha disminuido el uso de pastillas para la depresión

Dr. Peter C. Gøtzsche

*Mad in America*, 22 de noviembre de 2022

<https://www.madinamerica.com/2022/11/denmark-depression-pills-dropped/> (libre acceso es español)

Entre 2010 y 2020, el consumo de antidepresivos aumentó un 37% en 24 países europeos. Dinamarca fue el único país donde disminuyó (una caída del 4% [1]):

Para los niños, la caída en el uso en Dinamarca ha sido mucho mayor, una caída del 41% en solo seis años entre 2010 y 2016. En Noruega y Suecia, el uso aumentó un 40 % y un 82 %, respectivamente, en el mismo período de tiempo:

Entonces, ¿qué pasó en Dinamarca? Debido a las preocupaciones sobre el riesgo de suicidio, la Junta Nacional de Salud de Dinamarca recordó a los médicos de familia en el verano de 2011 que no deberían prescribir pastillas para la depresión para niños, que era una tarea de los psiquiatras.

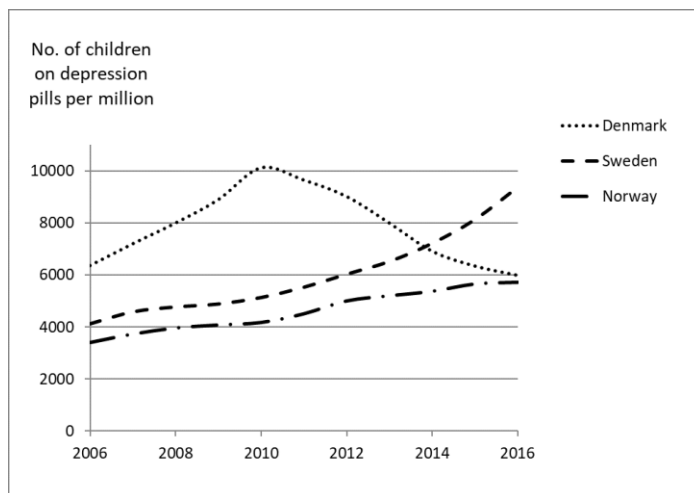
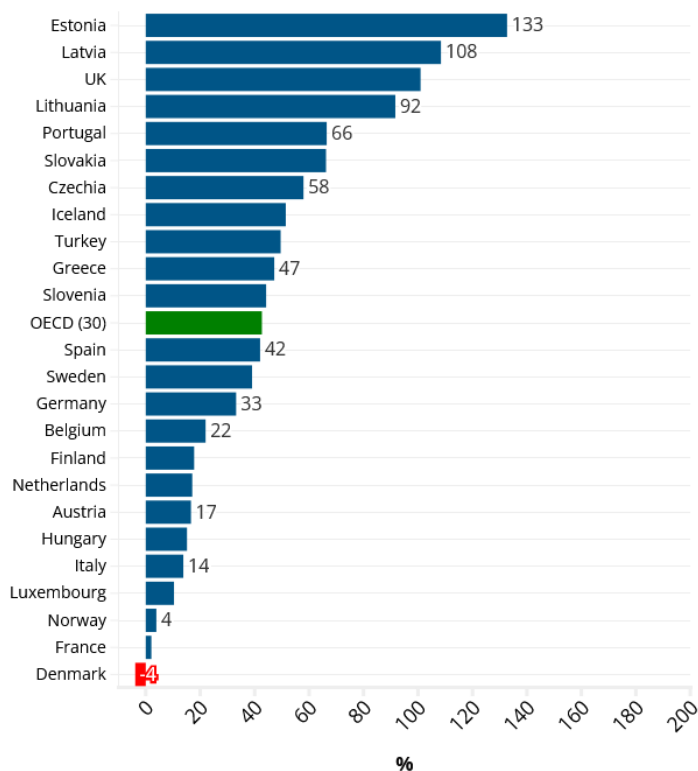
Al mismo tiempo, comencé a advertir fuertemente contra el riesgo de suicidio de las píldoras. Repetí mis advertencias innumerables veces en los años siguientes en la radio y la televisión, y en artículos, libros y conferencias. Comenzó con

una entrevista con el director gerente de Lundbeck quien, en 2011, afirmó que las pastillas para la depresión protegen a los niños contra el suicidio. La entrevista tuvo lugar mientras el socio estadounidense de Lundbeck, Forest Laboratories, negociaba una compensación con 54 familias cuyos hijos se habían suicidado o intentado suicidarse bajo la influencia de las pastillas para la depresión de Lundbeck. He descrito el comportamiento irresponsable de Lundbeck en mi libro de psiquiatría de 2015 [2].

La enorme caída en el uso entre los niños se produjo contra viento y marea. A pesar de que las pastillas para la depresión provocan el suicidio, de hecho en todas las edades [3], los principales profesores de psiquiatría en Dinamarca continuaron propagando sus afirmaciones falsas de que las pastillas para la depresión protegen a los niños contra el suicidio, y continuaron afirmando también después de 2016.

La Junta Nacional de Salud de Dinamarca emitió varias advertencias contra el uso de pastillas para la depresión en niños antes de 2011. Además, las advertencias oficiales de las autoridades tienen muy poco impacto en la prescripción. La reducción promedio en la prescripción es del 6% [4], y las entrevistas con los médicos sugieren una conciencia, una aceptación y, en ocasiones, una creencia limitadas en estas advertencias. Este es exactamente el caso de las pastillas para la depresión y los niños. Los principales líderes de opinión entre los médicos generalmente no creen en las advertencias; creen que las pastillas para la depresión protegen contra el suicidio, creencia que propagan por todas partes, en artículos científicos, en los medios de comunicación y en conferencias. Esta creencia errónea es letal.

**Change in consumption of antidepressant drugs in the last decade**  
(Percentage of change between 2010 and 2020)



Por lo tanto, estoy convencido de que se debe principalmente a mi tenacidad que el uso disminuyó en Dinamarca. Digo esto para animar a la gente a luchar por una buena causa, que es que nadie debería usar pastillas para la depresión. Como he explicado en mi Libro de texto de psiquiatría crítica [5], que pronto se publicará en serie en Mad in America, es indiscutible que las pastillas para la depresión hacen mucho más daño que bien. Dado que los médicos no pueden manejarlos, deben retirarse del mercado.

#### Referencias

1. Yanatma, Servet Europe's mental health crisis in data: Which country uses the most antidepressants? Euronews, 27 de noviembre de 2022. <https://www.euronews.com/next/2022/11/27/europes-mental-health-crisis-in-data-which-country-uses-the-most-antidepressants>
2. Peter C. Gotzsche. *Deadly Psychiatry and Organised Denial*. Kindle Edition. 2015.
3. Michael P. Hengartner, Martin Plöderl. *Psychother Psychosom. Psychotherapy and Psychosomatics* 2019 Nov; 88(6): 373–374. Reply to the Letter to the Editor: "Newer-Generation Antidepressants and Suicide Risk: Thoughts on Hengartner and Plöderl's Re-Analysis" - PMC (nih.gov)
4. Barbara Mintzes<sup>1</sup>, Ellen Reynolds<sup>2</sup>, Priya Bahri<sup>3</sup> et al. How do safety warnings on medicines affect prescribing? *Opin Drug Saf* oct. 2022. 21(10):1269-1273. doi: 10.1080/14740338.2022.2134342. Epub 2022 Oct 19.
5. Peter C. Gotzsche. *Critical psychiatry textbook* (2022). Institute for Scientific Studies. 2022.

#### España. Patrón de intoxicaciones pediátricas en Urgencias. Evolución tras 20 años

C. Alcalde Martín, F. Centeno Malfaz, R. Velasco Zúñiga, J.L. Pérez Castrillón, H. Benito Pastor, A. Dueñas Laita

*Bol Pediatr* 2022; 62: 119-126

[https://sccalp.org/uploads/bulletin\\_article/pdf\\_version/1668/BolPediatr2022\\_62\\_119-126.pdf](https://sccalp.org/uploads/bulletin_article/pdf_version/1668/BolPediatr2022_62_119-126.pdf)

**Objetivo.** Describir y comparar los datos de las intoxicaciones pediátricas, por fármacos y no medicamentosas, en la urgencia pediátrica en 2 cohortes de 2 décadas distintas.

**Material y métodos.** En este estudio descriptivo retrospectivo, de 2 cohortes de pacientes que acudieron a Urgencias en el año 1997 y en el año 2015. Se compararon las características epidemiológicas, clínicas, la adecuación del tratamiento a las guías de los pacientes menores de 14 años que acudieron a las

Urgencias Pediátricas de nuestro hospital (Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid).

**Resultados.** En nuestra serie ha habido un aumento de las intoxicaciones por medicamentos, de un 40% en 1997 a un 53% en 2015. Por el contrario, se ha encontrado un descenso relativo de las consultas por tóxicos no medicamentosos 60% vs 47%.

La distribución por sexo, con predominio femenino en las intoxicaciones farmacológicas, y masculino en las no

farmacológicas. Las características clínicas no han variado, predominando la clínica digestiva y neurológica. Los tóxicos implicados han variado con relación a las indicaciones en cada período de tiempo, desapareciendo las intoxicaciones por aspirina en la última década.

El tratamiento en Urgencias se ha adecuado a los estándares de calidad que publican las sociedades científicas, abandonando tratamientos que se han demostrado de baja eficacia, como el

jarabe de ipecacuana y los lavados gástricos. Los ingresos en nuestra serie han disminuido de un 25% vs 3%, contribuyendo entre otras causas el desarrollo y especialización de las Unidades de Urgencias Pediátricas.

**Conclusiones.** A pesar de que ciertos datos indican una mejora de la asistencia, sigue habiendo muchos puntos de mejora para que la morbilidad de las intoxicaciones en pediatría disminuya.

## Magnitud de la epidemia de opioides en EEUU

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (1)

En el 2020, la crisis de los opiáceos tuvo un costo para EE UU de casi US\$1,5 billones, según un informe del Congreso [1], lo que representa un aumento de US\$487.000 millones con respecto al 2019, y un aumento del 37% desde 2017.

Las muertes relacionadas con los opioides se dispararon durante la pandemia, incluyendo por el potente analgésico sintético fentanilo, exacerbando una crisis nacional que representó el 75% de las 107.000 muertes por sobredosis de drogas en 2021, según datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE UU.

Según el informe, es probable que esta cifra siga aumentando, pues en 2021 hubo un aumento de las sobredosis mortales.

El informe también destacaba como la crisis no afectó de la misma forma a todos los grupos. Aunque el consumo de opioides es más frecuente entre los blancos, los negros representaron el

17% de las sobredosis mortales cuando constituyen el 12,5% de la población estadounidense. Los negros tienen más dificultades para recibir tratamiento contra la adicción porque es menos probable que tengan acceso a atención médica asequible y a los medicamentos de venta con receta que pueden prevenir la muerte en caso de sobredosis.

El Presidente Joe Biden anunció a finales de septiembre de 2022 que asignaría casi US\$1.500 millones para financiar el acceso a medicamentos contra las sobredosis de opiáceos, sancionar a los traficantes y fortalecer a las fuerzas del orden.

### Referencia

1. Joint Economic Committee Democrats. The economic toll of the opioid crisis reached nearly \$1.5 trillion in 2020. <https://www.reuters.com/world/us/opioid-crisis-cost-us-nearly-15-trillion-2020-congressional-report-2022-09-28/>

## República Dominicana. Medición de adherencia a antirretrovirales con métodos múltiples en La Romana, República Dominicana

P. Baez, A. Tiburcio, N. Alba, F. Mateo, E. Grullon, S. Cordero, et al.

Rev Panam Salud Publica. 2022;46:e207. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.207> (libre acceso en español)

**Objetivo.** El objetivo fue desarrollar una herramienta para medir los niveles de adherencia al tratamiento antirretroviral (la TARV) en un entorno de escasos recursos, a partir de la combinación de cuatro métodos de medición de adherencia.

**Métodos.** Revisión retrospectiva de 500 expedientes médicos de personas que viven con VIH, elegidos de manera aleatoria desde octubre del 2017 hasta enero del 2020. Se midió la adherencia a la TARV combinando cuatro métodos de medición (porcentaje de cobertura de la TARV recetada, recogida de la TARV en farmacia, nivel de carga viral y autoinforme de adherencia). Se realizaron pruebas de chi al cuadrado con  $P < 0,05$  para diferencias estadísticamente significativas y regresión binaria logística para identificar probabilidades de adherencia óptima y subóptima. Realizamos pruebas de Spearman para correlación de categorías y alfa de Cronbach para medir la consistencia interna de la herramienta.

**Resultados.** Obtuvimos 497 calificaciones de adherencia. De estas, 307 (61,8%) usuarios se calificaron como adherentes, 141 (28,4%) como semiadherentes y 49 (9,8%) como no adherentes. Se encontró una mayor probabilidad de adherencia óptima en grupos de 60 años o más (odds ratio [OR]: 1,6; IC95%: 0,8-3,5) sin diferencia entre hombres y mujeres (OR: 0,9; IC95%: 0,7-1,4). La prueba de Spearman informó una relación ( $r = 0,8$ ) entre los niveles de carga viral y la calificación final, y la prueba alfa de Cronbach arrojó una modesta consistencia interna ( $\alpha = 0,7$ ).

**Conclusiones.** Se desarrolló una herramienta para medir adherencia en un entorno de escasos recursos. La herramienta presenta niveles modestos de consistencia interna y una correlación fuerte en la categoría de carga viral y adherencia.

## Análisis de la prescripción en adultos mayores de una policlínica de salud mental del Hospital Vilardebó, Uruguay

Mauricio Mato, Ismael Olmos, Diana Angulo et al.

Revista Médica del Uruguay, 2022; 38 (4) (de libre acceso en español)

<https://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/980>

**Introducción:** los pacientes con 65 años o más, por su condición fisiológica, tienen mayor probabilidad de estar expuestos a reacciones adversas a medicamentos. Algunos riesgos están asociados a la carga anticolinérgica de la medicación, y otros al perfil de seguridad de cada uno de los fármacos.

**Objetivo:** realizar un análisis de los tratamientos farmacológicos para los pacientes  $\geq 65$  años y su posible implicancia en la clínica, por los riesgos potenciales debido a reacciones adversas.

**Método:** se realizó un estudio descriptivo, transversal, observacional, naturalístico, del tratamiento farmacológico de los pacientes  $\geq 65$  años de la policlínica del Hospital Vilardebó, entre mayo y agosto de 2021. Se calculó la carga anticolinérgica de los tratamientos y se efectuó una comparación de dicha carga con la de una muestra de pacientes menores de 65 años.

**Resultados:** 356 pacientes (83,0%)  $\geq 65$  años tenían un riesgo alto de tener algún efecto por su carga anticolinérgica y este

riesgo fue similar a los pacientes menores de 65 años. Un total de 344 pacientes estaban en tratamiento con alguna benzodiazepina, destacándose el uso de flunitrazepam (47,6%) y clonazepam (32,6%). A 289 pacientes (67,4%) se le prescribió algún antipsicótico y nueve pacientes estaban con más de dos antipsicóticos. Dos pacientes estaban en tratamiento con imipramina y 49 pacientes recibían algún antiparkinsoniano.

**Conclusiones:** los pacientes mayores de 65 años están expuestos a riesgos altos de padecer reacciones adversas a medicamentos como consecuencia de una alta carga anticolinérgica (similar a la de la población más joven estudiada) y de una acentuada polifarmacia. Además, se deberían evitar algunas prácticas, como la prescripción de ciertos tipos de benzodiazepinas, así como minimizar el uso de imipramina y antiparkinsonianos. Es necesario buscar estrategias de formación que disminuyan o minimicen este potencial riesgo que repercute adversamente en la salud de los pacientes.

## Uruguay. Gestión de los medicamentos vencidos en domicilio y la seguridad de los pacientes.

Federico Garafoni y Noelia Speranza

Boletín Farmacológico, septiembre 2022

[https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/stories/gestion\\_residuos\\_farmacologicos\\_1.pdf](https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/stories/gestion_residuos_farmacologicos_1.pdf)

“Todas las personas del mundo tomarán, en algún momento de su vida, medicamentos para prevenir o tratar enfermedades. Sin embargo, los medicamentos a veces causan daños graves si se almacenan, prescriben, dispensan o administran indebidamente o si se controlan de forma insuficiente”, así comienza unos de los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el marco del Día Mundial de la Seguridad del Paciente, a celebrarse este 17 de septiembre 2022.

En esta línea hemos considerado pertinente abordar uno de los aspectos que hace a la seguridad del paciente, desde la gestión de aquellos medicamentos caducos o vencidos.

En este artículo se comparten algunos consejos para descartar medicamentos de uso domiciliario correctamente, una vez que su vida útil ha finalizado. Esta información es útil no solo para la

comunidad sino para todos los profesionales de la salud que también pueden asesorar a las personas en este aspecto que como se dijo previamente, también hace al uso seguro de los medicamentos.

Si bien los desechos sanitarios provienen principalmente de hospitales y establecimientos sanitarios, los de origen domiciliario no son despreciables. Los desechos sanitarios se dividen en desechos farmacéuticos (vacunas y medicamentos caducados, no utilizados o contaminados) y no farmacéuticos. En Uruguay a nivel hospitalario nacional existen protocolos institucionales que siguen la normativa nacional vigente sobre cómo desecharlos.

**Puede descargar el documento completo en español en el enlace que aparece en el encabezado**