

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 27, número 1, febrero 2024



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

Editores

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

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesores en Farmacología

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

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

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

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079. ISSN 2833-129X (formato: en línea). DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10836185>

Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(1)

Novedades sobre la Covid

Integridad en la investigación durante la pandemia de covid-19: Extracto de un libro Retraction Watch, 30 de octubre de 2023	1
Rebote virológico del SARS-CoV-2 tras el tratamiento con nirmatrelvir-ritonavir. Un estudio observacional Gregory E. Edelstein, Julie Boucau, Rockib Uddin, Caitlin Marino et al	4
Remdesivir (Veklury) en pacientes con covid-19 que corren mayor riesgo de progresión a una fase grave de la enfermedad, o en niños que necesitan oxígeno Prescrire International 2023; 32 (253): 263-264	5
Intoxicación por medicamentos en Brasil: periodo pre pandémico y durante la pandemia de covid-19 De Santana M O; Araújo A S. Costa PR et al	6

Innovación

Aporte terapéutico de los medicamentos que desarrollan las empresas y se aprueban en Francia Salud y Fármacos	7
La eficacia y la estructura de precios de los tratamientos génicos para la hemofilia Salud y Fármacos	8
Ácido bempedoico y resultados cardiovasculares Drug and Therapeutics Bulletin 2023;61:180.	9
Burosumab (Crysvita) para tratar la osteomalacia inducida por tumor Prescrire International 2023; 32 (254):295	10
Ciltacabtagén autoleucel (Carvykti) en el mieloma múltiple tras el fracaso de varios tratamientos Prescrire International 2023; 32 (253): 259	11
Dimetilfumarato (Tecfidera) para tratar la esclerosis múltiple en adolescentes Prescrire International, 2023; 32(254): 296	12
Dupilumab (Dupixent) para el asma grave a partir de los seis años Prescrire International 2023; 32 (252): 237-238	13
Evinacumab (Evkeeza) para tratar la hipercolesterolemia familiar homocigótica Prescrire International, 2023; 32 (254):289	14
Lenacapavir (Sunlenca) para la infección por VIH-1 multirresistente a medicamentos Prescrire International 2023; 32 (252): 239-241	17
Lorlatinib (Lorviqua) como tratamiento de primera línea para algunos cánceres de pulmón Prescrire International, 2023; 32(254):290	19
Nirsevimab (Beyfortus) para prevenir la infección por VRS en lactantes Prescrire International, 2023;32(254):287	20
Nivolumab (Opdivo) como tratamiento adyuvante para ciertos carcinomas uroteliales con alto riesgo de recurrencia Prescrire International 2023; 32 (253): 266	23
PALFORZIA: medicamento basado en alérgenos del maní, engorroso, con riesgos graves y con beneficios a largo plazo desconocidos Worst Pills, Best Pills. Noviembre de 2023	24
Pembrolizumab (Keytruda) para tratar el cáncer de cuello uterino metastásico o después del fracaso del tratamiento (Pembrolizumab Prescrire International 2023; 32 (254): 291	26
Pembrolizumab (Keytruda) en cáncer de mama triple negativo no metastásico antes y después de la cirugía Prescrire International 2023; 32 (253): 265	27
Rimegepant (Vydura) para la migraña Prescrire International 2023; 43 (477): 485-489	28

Risperidona en inyecciones mensuales (Okedi) Prescrire International 2023; 32 (252): 242	32
Ruxolitinib en crema (Opzelura) para tratar el vitiligo Prescrire International 2023; 32 (254): 297	33
Ruxolitinib (Jakavi) para tratar la enfermedad del injerto contra huésped, después del fracaso de al menos un inmunosupresor Prescrire International 2023; 32 (252): 233-234	35
Semaglutida: un fármaco nuevo para tratar la obesidad Lexchin J, Mintzes B	36
Somatrogón (Ngenla) para los trastornos del crecimiento Prescrire International 2023; 32 (252): 241	37
Tebentafusp (Kimmtrak) en el melanoma uveal metastásico Prescrire International 2023; 32 (253): 257-259	38
Teriflunomida (Aubagio) en pacientes con esclerosis múltiple a partir de los 10 años de edad Prescrire International 2023; 32 (253): 262-263	40
Trastuzumab deruxtecán (Enhertu) para el cáncer de mama HER2 positivo metastásico, después de una línea de tratamiento anti-HER2 previa Prescrire International, 2023; 32 (254):294	42
Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) en el cáncer de mama metastásico HER2 positivo, tras varios fracasos en el tratamiento Prescrire International 2023; 32 (254): 298	43
Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) en el cáncer de mama metastásico recurrente con baja sobreexpresión del HER2 Prescrire International 2023; 32 (253): 261	43
Upadacitinib (Rinvoq) para la colitis ulcerosa Prescrire International 2023; 32(254): 293	44
Venetoclax (Venclyxto) como tratamiento de primera línea para la leucemia linfocítica crónica, en combinación con obinutuzumab Prescrire International 2023; 32 (253): 260	45

Resistencia Antimicrobiana

La urgente amenaza de las infecciones farmacorresistentes: proteger a la infancia en todo el mundo. Nota de orientación de UNICEF sobre la resistencia a los antimicrobianos. UNICEF, 21 de agosto de 2023.	46
La Comisión Europea pide medidas urgentes contra la resistencia a los antimicrobianos Comisión Europea, 17 de noviembre de 2023	46
Barreras al descubrimiento de nuevos antibióticos Salud y Fármacos	47
Abordar la resistencia a los antimicrobianos en las políticas globales para mejorar la preparación y respuesta ante una pandemia Médicos Sin Fronteras, Issue Brief, 15 de noviembre de 2023	47
Grupo de trabajo sobre vigilancia genómica. Revisión de la evidencia y recomendaciones para aplicar la genómica a la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos: informes de un grupo internacional de expertos Baker KS, Jauneikaite E, Nunn JG et al. SEDRIC Genomics Surveillance Working Group	48
Estudio de farmacovigilancia sobre el riesgo de infección por Clostridioides difficile asociada a antibióticos, basado en informes de la base de datos EudraVigilance: Análisis de algunos de los antibióticos más utilizados en las unidades de cuidados intensivos Vintila BI, Arseniu AM, Morgovan C et al..	48
Aumento de consumo de antibióticos en la cría de animales para la alimentación Salud y Fármacos	49

Guía AWaRe (Acceso, Precaución y Reserva) de la OMS para el uso de antibióticos - Infografías OMS, 5 de febrero de 2024	49
Datos nuevos revelan que un tercio de la población de 14 países de la Región Europea de la OMS consume antibióticos sin prescripción médica WHO, 23 November 2023	50
Los debates de CA+ de la OMS sobre el acceso a patógenos y la distribución de beneficios: situación actual Nirmalya Syam	51
Mejorando la prescripción de antibióticos al dar el alta hospitalaria Gina Shaw	51
Europa. Medicamentos que contienen azitromicina – procedimiento de arbitraje AEMPS, 24 de noviembre de 2023	53
En España se hace un consumo excesivo de antibióticos para tratar el dolor de muelas, la cistitis y el catarro El Global, 17 noviembre 2023	53

Cannabis Medicinal

Cannabidiol: en algunos casos efectos adversos graves y múltiples interacciones farmacológicas Prescrire International 2023; 32 (252): 244	55
Trastorno por consumo de cannabis y riesgo posterior de depresión unipolar psicótica y no psicótica y trastorno bipolar Oskar Hougaard Jepsen, Annette Erlangsen, Merete Nordentoft, Carsten Hjorthøj	56
Artículo de revisión sobre el diagnóstico y tratamiento de problemas de salud relacionados con el consumo de cannabis Salud y Fármacos	56
Exposición al cannabis y efectos adversos en el embarazo por problemas de la función placentaria Metz TD, Allshouse AA, McMillin GA, et al.	58

Prescripción

Una revisión sistemática concluye que los procesos para actualizar las guías clínicas que se utilizan a nivel internacional carecen de coherencia y detalle Cardwell K, Quigley J, Clyne B et al	59
Comentario a la revisión de los criterios de Beers Salud y Fármacos	59
Resultados de seguridad al cambiar entre biosimilares y biológicos de referencia: una revisión sistemática y metaanálisis Herndon TM, Ausin C, Brahme NN, Schrieber SJ, Luo M, Andrada FC, et al.	60
Eficacia comparativa y seguridad del fluticasona-salmeterol genérico frente al de marca comercial para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica William B. Feldman, Aaron S. Kesselheim, Jerry Avorn, et al	61
Cirrosis. Uso seguro de medicamentos en pacientes con cirrosis Bol Inf Farmacoter Navar. 2023;31 (2):1-22	61
Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica: Una enfermedad difícil de tratar Worst Pills, Best Pills. Diciembre, 2023	62
Clindamicina: quemaduras en las mucosas Prescrire International, 2023; 32 (254): 303	64
Hipolipemiantes. Evaluación de la asociación entre la reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad y el impacto relativo y absoluto del tratamiento con estatinas: Una revisión sistemática con metaanálisis. Byrne P, Demasi M, Jones M, Smith SM, O'Brien KK, DuBroff R.	64

Hipertensión. Mortalidad y morbilidad entre los hipertensos que reciben un diurético, un inhibidor de la ECA o un bloqueador de los canales de calcio. Análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado. Jose-Miguel Yamal, Journey Martinez, Mikala C.Osani et al	65
Metotrexato: úlceras cutáneas como signo de sobredosis Prescrire International 2023; 32 (252): 246	66
Naltrexona (Vivitrol), utilizado para combatir el uso indebido de opioides, tiene un grave problema de sobredosis Maia Szalavitz	67
Migraña. Cambios en el estilo de vida para prevenir o reducir la frecuencia de las migrañas Worst Pills, Best Pills. Noviembre de 2023	67
Oseltamivir. Meta-análisis: El antigripal oseltamivir (TAMIFLU) es ineficaz para prevenir las hospitalizaciones en pacientes ambulatorios Worst Pills, Best Pills. Diciembre, 2023	69
Gabapentinoides. Evaluación del uso de gabapentinoides en el contexto del estado español: Etiología del uso y abuso Roger Ortiz-Climent y Emilio Pol-Yanguas	71
Isotretinoína. La MHRA emite nuevas guías para su prescripción Mary Ellen Schneider	78
Levotiroxina. Productos con levotiroxina sódica (Levothyroxine sodium products) Health Product InfoWatch, octubre de 2023	78
Vitamina D. Suplementos de vitamina D para la prevención de fracturas en escolares de Mongolia: análisis secundarios de un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo Davaasambuu Ganmaa, Polyna Khudyakov, Uyanga Buyanjargal, Enkhtsetseg Tserenkhuu	79

Salud de la Mujer y los Niños

Surfactante orofaríngeo profiláctico para recién nacidos prematuros al nacer: un ensayo clínico aleatorizado. Murphy MC, Miletin J, Klingenberg C, et al.	80
Hidroxiclороquina en el primer trimestre del embarazo: aumento en el riesgo de malformaciones Prescrire International 2023; 32 (253): 274	80
Zonisamida: durante el embarazo ¿es tan peligrosa como el topiramato? Prescrire International 2023;32(254):300	81
Denosumab. La FDA advierte que un fármaco para tratar la osteoporosis puede causar hipocalcemia grave en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada Kristen Monaco	82
Revisión de Romosozumab (Evenity) para la osteoporosis postmenopáusica grave Worst Pills, Best Pills. Diciembre, 2023	83
Atropina tópica para el control de la miopía infantil: Estudio de evaluación a largo plazo del tratamiento con atropina. Li Y, Yip M, Ning Y et al.	85
Ustekinumab (Stelara): no administrar vacunas vivas antes de los seis meses de edad a los recién nacidos que hayan sido expuestos en el útero Prescrire International, 2023;32(254): 299	86

Salud Mental

No administre fármacos contra el Alzheimer a personas asintomáticas Adriane Fugh-Berman, Judy Butler	87
Antipsicóticos inyectables de acción prolongada en la esquizofrenia Bol Inf Farmacoter Navar. 2023;31 (1):1-19	88
Suplementos de vitamina D y cognición: resultados del análisis del ensayo D-Health H Pham, M Waterhouse, S Rahman et al	89

Las vitaminas B no protegen contra la enfermedad de Parkinson, según un estudio a largo plazo Worst Pills, Best Pills. Noviembre de 2023	89
---	----

Oncología

Pagos de la industria farmacéutica y administración de oncológicos no recomendados y de bajo valor: estudio de cohortes basado en población Mitchell A P, Dusetzina S B, Mishra Meza A, Trivedi N U, Bach P B, Winn A N et al.	91
Iniciar y suspender fármacos contra el cáncer: La necesidad de ensayos aleatorios (Starting and stopping cancer drugs: The need for randomized trials) David J. Benjamin, Vinay Prasad	92

Farmacia y Dispensación

¿Quién es el dueño de Farmacias del Ahorro? La compañía que inició operaciones en 1991 cuenta con al menos 849 farmacias propias y 192 franquicia Claudia Flores	92
Brasil. Anvisa aprueba nuevas normas para las etiquetas de los medicamentos. Según la agencia, los cambios logran que la información sea más clara Agencia Brasil, 3 de agosto de 2023	93
EE UU. Los pacientes necesitan acceder a información esencial sobre la medicación. Una nueva norma de la FDA lo limitaría John Whyte	93
EE UU. Sugerencias para resolver los problemas del modelo de farmacias en EE UU Salud y Fármacos	94
EE UU. CVS va a cambiar su forma de cobrar los medicamentos Salud y Fármacos	95
EE UU. La cadena de farmacias Rite Aid se declara en bancarota con deudas de US\$8.600 millones Miguel Jiménez	95
España. Felipe de la Fuente: «No hay valentía política para abrir el debate del modelo de farmacia pública» Gema Delgado	96
España. El BOE publica la nueva orden de precios de referencia, que revisará los precios en farmacias a partir del 1 de enero	100

Utilización

El silencioso retroceso de la vacunación infantil en América Latina G. Vera	100
Diclofenaco: también es perjudicial para el medio ambiente Prescrire International 2023; 32 (253): 278	103
La agencia francesa del medicamento alerta a los ciudadanos sobre los fármacos para la congestión: “¡No los usen más!” Andrea Rivero	103
Consumo de medicamentos para la enfermedad de Alzheimer en el mercado privado brasileño Evani Leite de Freitas; Sabrina Calil-Elias; Rafael Santos Erbisti et al.	104
Intoxicación por medicamentos en pacientes pediátricos atendidos en un Hospital terciario en Honduras Daniela Bezaí Morales Santos	105

Novedades sobre la Covid

Integridad en la investigación durante la pandemia de covid-19: Extracto de un libro

(*Research integrity during the COVID-19 pandemic: A book excerpt*)

Retraction Watch, 30 de octubre de 2023

<https://retractionwatch.com/2023/10/30/research-integrity-during-the-covid-19-pandemic-a-book-excerpt/>

Nos complace presentar un extracto del libro titulado “*Thinking About Science: Good Science, Bad Science, and How to Make It Better*” (“Pensando en la ciencia: buena ciencia, mala ciencia y cómo mejorarla”) [1] de Ferric C. Fang y Arturo Casadevall, publicado por ASM Press/Wiley, en octubre de 2023.

En medio de la calamidad de la covid-19, se podría argumentar que la ciencia es uno de los pocos aspectos de la respuesta humana que ha funcionado relativamente bien. Sin embargo, a pesar de numerosos avances en la prevención y el tratamiento de la covid-19, mientras el mundo se esforzaba en responder a un nuevo patógeno mortal también se han dado pasos en falso. Ha sido humillante para EE UU estar a la cabeza de los grandes países de ingresos altos en muertes per cápita a causa de la covid-19, incluso con su riqueza y experiencia científica. Todos somos conscientes de las enfermedades y muertes innecesarias que se han producido como resultado de un liderazgo político equivocado, una preparación inadecuada, retrasos en las respuestas, la fragilidad de las cadenas de suministro, las disparidades en materia de salud y las dudas respecto a las vacunas. Pero no nos detendremos en estos temas. Más bien, nos gustaría revisar la pandemia de covid-19 desde la perspectiva de las tres erres de la integridad de la investigación: rigor, reproducibilidad y responsabilidad. Estas constituyen los pilares fundamentales de los cimientos de la ciencia. Conviene que dediquemos más atención a los fallos que a los aciertos para poder aprender de los errores y las oportunidades perdidas. ¿Qué se podría haber hecho mejor? ¿Qué hay que mejorar?

La investigación sobre la covid ¿ha sido rigurosa y reproducible? Sin duda, gran parte del trabajo que nos facilitó las vacunas y los nuevos tratamientos lo ha sido. Pero, por desgracia, otros casos han estado muy por debajo de lo que se considera riguroso. Tal vez el ejemplo más destacado a principios de la pandemia esté relacionado con el uso de la hidroxicloroquina para el tratamiento de la covid-19. La cloroquina y la hidroxicloroquina, fármacos que se utilizan para tratar la malaria y las enfermedades reumáticas, se sugirieron como posibles tratamientos contra el síndrome respiratorio agudo severo o SRAS en 2003, pero no se estudiaron formalmente en un entorno clínico. Poco después de que la pandemia de covid se comenzara a propagar en China, empezaron a aparecer rumores en las redes sociales sobre los posibles beneficios de estos medicamentos. El 19 de febrero de 2020, se publicó una carta en una revista asiática poco conocida en la que se hacía referencia a una nota de prensa donde se informaba que la cloroquina mejoró los resultados clínicos en más de 100 pacientes de China diagnosticados con covid-19, en comparación con el tratamiento de control. Sin embargo, no se proporcionaron datos, y el artículo atrajo poca atención. Sin embargo, el 4 de marzo un artículo de un destacado grupo de investigación francés, dirigido por el Dr. Didier Raoult, apareció en el *International Journal of Antimicrobial Agents* (Revista Internacional de Agentes Antimicrobianos), y en él se revisaba la actividad antiviral in vitro de la cloroquina contra los coronavirus

y se hacía referencia a la experiencia supuestamente favorable en China.

El 13 de marzo, dos inversionistas en criptomoneda, Greg Rigano y James Todaro, publicaron en línea un artículo que no había sido revisado por pares, en el que promocionaban a la cloroquina como “un tratamiento eficaz contra la covid-19”. Los autores afirmaron estar afiliados a instituciones de prestigio — que posteriormente se desmintieron— sin embargo, Elon Musk tuiteó su artículo a más de 40 millones de seguidores, y uno de los autores fue entrevistado por Tucker Carlson, de Fox News, que difundió tales afirmaciones a millones de telespectadores. El 16 de marzo, una prepublicación del Dr. Raoult y su grupo informó sobre el uso de hidroxicloroquina con o sin azitromicina en 26 pacientes, que se compararon con 16 controles que recibieron atención estándar. Se reportó que el aclaramiento viral medido con la prueba de PCR fue más rápido en los que recibieron hidroxicloroquina y mucho más rápido en los que también recibieron azitromicina. El artículo fue aceptado para su publicación poco después.

Surgieron señales de alarma sobre este artículo casi de inmediato, pero no antes de que la hidroxicloroquina fuera promocionada por el presidente Donald Trump como “algo revolucionario”, que la FDA aprobaría por la vía rápida. El 28 de marzo, la FDA emitió una autorización de uso de emergencia para la hidroxicloroquina y la cloroquina en pacientes con covid-19 grave. Entre las preocupaciones por el estudio francés estaban el tamaño tan reducido de la muestra, la falta de aleatorización (que dio lugar a grupos de estudio y de control mal emparejados), el uso de diferentes pruebas de diagnóstico y el hecho de que no se tomó en cuenta a seis pacientes que se habían inscrito inicialmente en el estudio. También se observó que el jefe de redacción de la revista que publicó el artículo era uno de los autores y que el proceso de revisión duró menos de 24 horas. El mismo grupo de investigación publicó posteriormente un artículo en el que se informaba que la hidroxicloroquina y la azitromicina habían tenido una eficacia del 92% en más de 1.000 pacientes con covid-19 precoz. Sin embargo, el estudio de seguimiento no incluyó un grupo control. Se citó al Dr. Raoult diciendo que los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que se realizaban en enfermedades infecciosas mortales eran innecesarios y poco éticos, y solo atraían a los estadísticos “que jamás habían visto a un paciente”. Mientras tanto, inició una demanda contra la Dra. Elisabeth Bik, una de las científicas que había criticado su artículo original sobre la hidroxicloroquina.

Gracias a numerosos estudios clínicos posteriores en los que han participado miles de pacientes, ahora sabemos que la hidroxicloroquina, con o sin azitromicina, no aporta beneficios a los pacientes en ninguna de las fases de la covid-19, ni para prevenir la infección, e incluso se puede asociar a un mayor riesgo de muerte. Con muy pocas excepciones, los resultados son altamente consistentes. La autorización de uso de emergencia de la FDA se retiró el 15 de junio de 2020. Sin embargo, el

tratamiento con hidroxiclороquina se ha administrado a innumerables pacientes, en base a datos científicos no rigurosos, y actualmente se sigue administrando en ciertos entornos.

Como para demostrar el dicho de que la historia se repite —la primera vez como tragedia, la segunda como farsa—, justo cuando el entusiasmo por la hidroxiclороquina había empezado a decaer, un nuevo tratamiento no probado empezó a ganar popularidad rápidamente: la ivermectina. La ivermectina es una lactona macrocíclica utilizada para tratar infecciones parasitarias en humanos y otros animales. Al principio de la pandemia, un grupo de científicos australianos informó que la ivermectina podía inhibir la replicación del SARS-CoV-2 *in vitro*. Rápidamente se señaló que la concentración de ivermectina necesaria para inhibir la replicación del virus superaba considerablemente las concentraciones que se podían alcanzar con una dosis normal del fármaco en humanos, pero por desgracia nadie hizo caso de esta advertencia.

Pronto se informó que la ivermectina podía prevenir la infección por SARS-CoV-2 o reducir la progresión de la enfermedad en pacientes con covid-19 de leve a moderada. Una revisión sistemática reveló que la mayoría de los estudios clínicos sobre la ivermectina no cumplían los criterios de elegibilidad predefinidos y se caracterizaban por su imprecisión y alto riesgo de sesgo. Los autores de la revisión concluyeron que no se sabía con certeza si la ivermectina aportaba algún beneficio en la covid-19. Pero este mensaje quedó eclipsado por las sonoras aprobaciones de grupos como "*America's Frontline Doctors*", un grupo de médicos vinculados estrechamente con organizaciones políticas de derecha, que en un principio habían defendido el uso de hidroxiclороquina para tratar la covid. Un grupo relacionado que se autodenomina Alianza de cuidados intensivos de primera línea covid-19, o FLCCC (*Front Line covid-19 Critical Care Alliance*), dirigido por un médico de cuidados intensivos de Wisconsin, llamado Pierre Kory, prestó su voz para secundar estos esfuerzos. El Dr. Kory fue citado diciendo: "Mi sueño es que cada hogar tenga ivermectina en su alacena. Y que se tome ante el primer síntoma de cualquier cosa que se aproxime a un síntoma viral... Incluso si no es covid, es seguro tomarlo y probablemente sea eficaz contra el virus".

Durante esa última parte del verano de 2020, se observó un aumento explosivo en las prescripciones de ivermectina en EE UU. Las dosis altas de ivermectina pueden causar diversos efectos adversos, incluyendo síntomas gastrointestinales, convulsiones, insuficiencia respiratoria y coma. Los centros de toxicología se saturaron con llamadas por sobredosis de ivermectina. La FDA incluso advirtió en contra de tomar ivermectina para la covid, señalando que algunas personas incluso estaban tomando preparados de ivermectina destinados a la desparasitación de caballos. El uso de ivermectina fuera de indicación siguió siendo popular en las redes sociales, a pesar de que algunos revisores concienzudos encontraron graves defectos en la supuesta evidencia de que aportaba beneficios en la covid. Un análisis independiente no consiguió encontrar un solo ensayo clínico que demostrara que la ivermectina aportara algún beneficio en la infección por covid que no incluyera "signos evidentes de manipulación o errores tan críticos que invalidaran el estudio", incluyendo el uso de los datos de un mismo paciente para representar a múltiples sujetos, la selección no aleatorizada de pacientes, números de ocurrencia natural improbable,

porcentajes calculados incorrectamente y la incapacidad de las organizaciones locales de salud para corroborar que los estudios se llevaron a cabo".

¿Fueron aberraciones? Quizás fueron casos extremos, pero los análisis sistemáticos sugieren que las deficiencias en el rigor de la investigación relacionada con covid han sido frecuentes. Un estudio de 686 artículos de investigación clínica sobre covid-19 reveló que el tiempo transcurrido hasta su publicación era menor y la calidad metodológica era inferior a la de otros artículos de las mismas revistas. Esto sugiere que los estándares habituales de publicación en la época de la epidemia disminuyeron.

Otra cuestión que no se puede ignorar es el papel tan importante que desempeñan las redes sociales en difundir y amplificar la mala información. En un comentario se ha hablado de la urgente necesidad de mejorar la comprensión y la gestión del comportamiento colectivo global, advirtiendo que se ha vuelto fácil conectar y compartir información a través de las redes sociales, pero "en contextos en los que las decisiones dependen de información exacta, estos medios pueden debilitar la inteligencia colectiva y promover comportamientos arriesgados". La falta de confianza en las instituciones gubernamentales está socavando los esfuerzos de la salud pública. Un análisis a nivel nacional demuestra una correlación inversa entre la confianza en las instituciones y la carga que supone la covid. Como observó el epidemiólogo Jay Kaufman, "la ciencia por sí sola no puede curar a una sociedad enferma... La ciencia es un proceso social... Para restaurar la fe en la ciencia, debe haber fe en las instituciones sociales". Nuestras divisiones sociales nos están matando, literalmente.

Según Retraction Watch, en el momento de escribir este texto, más de 350 artículos relacionados con covid-19 [2] han sido retractados. Es una cifra modesta si se tienen en cuenta los casi 400.000 artículos publicados sobre covid, pero resulta esclarecedor echar un vistazo a algunas de las retractaciones más notorias. Dos de los artículos retractados se publicaron en las revistas clínicas más prestigiosas y selectivas del mundo, *The Lancet* y *New England Journal of Medicine*.

El artículo de *The Lancet*, publicado en mayo de 2020, decía que estaba describiendo un análisis de un registro multinacional con 96.032 pacientes hospitalizados por covid, y reveló que la hidroxiclороquina y la cloroquina se asociaban a una menor supervivencia intrahospitalaria. El artículo del *New England Journal of Medicine*, publicado al mes siguiente, pretendía analizar los datos de 8.910 pacientes hospitalizados por covid-19 y no encontró ninguna asociación entre el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina y la mortalidad intrahospitalaria. Cabe señalar que ambos hallazgos han sido confirmados posteriormente por otros estudios legítimos, así que lo que está en tela de juicio no son los resultados finales de estos artículos. El problema es que los datos se inventaron de la nada. Los artículos retirados afirmaban proceder de un enorme registro que incluía a pacientes de 671 hospitales en seis continentes. Uno esperaba que un esfuerzo tan monumental implicara a cientos, si no miles, de colaboradores. Sin embargo, no tardaron en surgir sospechas, pues nadie podía identificar ni un solo hospital que hubiera contribuido a este registro, y se observaron grandes

discrepancias entre el número de casos notificados en algunas regiones y los datos de fuentes independientes.

Aunque ambos artículos se retiraron a las pocas semanas de su publicación, ya se habían producido daños importantes. Teniendo en cuenta los resultados publicados se suspendieron varios ensayos clínicos y se revisaron las guías internacionales. Al parecer, los editores y revisores se dejaron seducir por la reputación del primer autor (un respetado profesor de Harvard) y por el poder de los macrodatos. Las presiones de la pandemia quizás propiciaron que los artículos pasaran el proceso de revisión por pares con menos escrutinio del habitual. El Dr. Sapan Desai, fundador de Surgisphere, la empresa que afirmó haber recopilado el registro, resultó ser un cirujano con múltiples demandas previas por negligencia profesional y escasa experiencia en análisis de datos. Una investigación de su empresa identificó apenas unos cuantos empleados, varios de los cuales sin experiencia en estudios científicos o análisis de datos, y la empresa ocupaba un espacio de oficinas alquilado. El Dr. Amit Patel, coautor de los estudios, resultó ser cuñado del Dr. Desai. El primer autor, el Dr. Mandeep Mehra, admitió no haber visto ningún dato primario. Aunque el Dr. Desai no ha admitido ningún delito, actualmente se cree que los documentos de Surgisphere fueron un engaño y se utilizaron datos inventados. El jefe de redacción de *The Lancet* concluyó que el estudio fue un "fraude monumental". No obstante, los artículos se han seguido citando a pesar de su retractación; cada uno se ha citado más de 700 veces, y muchos de los artículos que los citan parecen ignorar que los artículos han sido retractados.

Otra prueba del fracaso de la revisión por pares se puede ver en dos artículos retractados de un psicólogo llamado Harald Walach. Walach publicó artículos en los que afirmaba que las vacunas contra el covid eran responsables de dos muertes por cada tres infecciones evitadas, y que el uso de mascarillas provocaba hipercapnia en niños. A pesar de que los artículos recibieron duras críticas por sus absurdas conclusiones, y aunque las revistas *Vaccines* y *JAMA Pediatrics* los retiraron rápidamente, circularon muchísimo y los siguen citando aquellos que están en contra de las vacunas y de las mascarillas faciales.

Durante la pandemia han surgido graves cuestionamientos respecto a la responsabilidad científica. Aunque en un principio se creyó que el SARS-CoV-2 había surgido como un patógeno zoonótico que saltó de especie: de murciélagos a humanos —posiblemente a través de un huésped intermediario—, posteriormente se centró la atención en la posibilidad de su transmisión a partir de una filtración de laboratorio en la que estaban implicados científicos del Instituto de Virología de Wuhan, donde se realizan investigaciones sobre coronavirus. Se especuló sobre la posibilidad de que la denominada investigación de "ganancia de función" para identificar las adaptaciones virales que facilitan la infección humana pudiera haber conducido accidentalmente a la aparición del SARS-CoV-2. Actualmente, el peso de la evidencia científica se inclina a favor de un origen natural. Sin embargo, la falta de transparencia por parte del gobierno chino y la politización del asunto han suscitado preguntas incómodas sobre si los científicos están considerando y mitigando adecuadamente los riesgos que la investigación con patógenos peligrosos supone para la salud pública. Como ha señalado el Dr. Tedros Ghebreyesus, director general de la OMS, "los accidentes de laboratorio ocurren", y corresponde a los

científicos ser conscientes de estos peligros y tomar todas las precauciones posibles para minimizar el riesgo para los ciudadanos. En su clásica descripción de la peste negra en Londres, "Diario del año de la peste", Daniel Defoe escribió: "No importaba de dónde viniera". Pero el origen de la pandemia sí importa. Ya sea por contagio zoonótico o por accidente de laboratorio, necesitamos entender cómo empezó la pandemia para tomar las medidas adecuadas para evitar que vuelva a ocurrir.

Aunque nos hemos centrado en algunos ejemplos en los que la ciencia no estuvo a la altura de sus ideales durante la pandemia de covid, en general, la comunidad científica se desenvolvió bien. Ya hemos mencionado el notable éxito obtenido gracias a los esfuerzos en desarrollar las vacunas. Los científicos se dedicaron de lleno a la investigación del covid, dejando de lado sus otros intereses. La ciencia colaborativa y en equipo permitió realizar rápidamente ensayos multinacionales e intercambiar los datos, y las publicaciones de acceso abierto y los servidores de prepublicación facilitaron la difusión oportuna de la información. Conocimientos cruciales sobre la propagación presintomática y la propagación excesiva, las intervenciones no farmacéuticas, las pruebas diagnósticas, la distinción entre respuestas inmunitarias protectoras y perjudiciales, la ventilación mecánica, las complicaciones tromboembólicas y las variantes del virus se difundieron rápida y ampliamente, lo que permitió mejorar considerablemente los resultados clínicos, a medida que avanzó la pandemia.

Sin embargo, tanto los aciertos como las deficiencias de la empresa científica contemporánea han quedado claramente expuestos. Los científicos han producido un gran número de publicaciones, pero no ha sido fácil encontrar la verdad entre tanta literatura. Como observó Robert Peter Gale, irónicamente, la pandemia se acabaría rápidamente si el SARS-CoV-2 se pudiera vencer solo con publicaciones, guías y reuniones interminables. Debido a la urgencia de la pandemia, los estándares científicos a veces se vieron comprometidos. Quedaron expuestas las limitaciones de los ensayos clínicos aleatorios como fuente exclusiva de conocimientos para orientar la toma de decisiones clínicas. Se plantearon importantes cuestionamientos en relación con los posibles peligros de la investigación científica de microorganismos patógenos, mientras que los orígenes de la pandemia siguen siendo inciertos.

A menudo se considera que un debate intenso es señal de una empresa científica sana. Sin embargo, durante la pandemia, las disputas abiertas entre científicos sobre las políticas de salud pública contribuyeron a aumentar la polarización social y a disminuir la confianza pública en la ciencia. Peter Sandman, experto en comunicación de riesgos, identificó muchos errores cometidos por los funcionarios en sus mensajes al público, entre ellos la incapacidad para comunicar la incertidumbre y reconocer el error. La resistencia a la cuarentena y a los mandatos se manifestó a menudo con reacciones negativas y hostilidad hacia los funcionarios de salud pública. Por desgracia, la pérdida de credibilidad y la resistencia pública a la orientación de los expertos han demostrado ser persistentes, incluso después del retroceso de las olas pandémicas.

Los medios sociales de comunicación han planteado un reto formidable al crear fuentes alternativas de información y

desinformación que compiten con la ciencia e influyen en la elaboración de políticas y en la opinión pública. Esto representa una grave amenaza que la sociedad apenas ha empezado a abordar. Teniendo en cuenta que la ciencia es solo una de las muchas fuentes posibles de información, es evidente que hay que lograr que la ciencia sea lo más rigurosa, reproducible y responsable posible. De lo contrario, ¿por qué deberíamos creer a los científicos y no a otras fuentes que afirman representar la verdad? Para que la ciencia conserve su influencia en la sociedad, los esfuerzos por hacerla más rigurosa, reproducible y responsable deben ser una labor constante. Solo los científicos pueden llevar la antorcha y seguir realizando investigaciones de alta calidad que permitan mejorar la prevención y el tratamiento, no solo de la covid, sino también de futuras amenazas.

Como observó Albert Camus en *La peste*, "Lo natural es el microbio. Todo lo demás —salud, integridad, pureza— es producto de la voluntad humana, de una vigilancia que nunca debe flaquear". Podemos y debemos aprender de nuestra experiencia porque la covid no será la última pandemia.

Referencias

1. Thinking about Science: Good Science, Bad Science, and How to Make It Better. Wiley. October 31, 2023. <https://www.wiley.com/en-us/Thinking+about+Science%3A+Good+Science%2C+Bad+Science%2C+and+How+to+Make+It+Better-p-9781683674344>
2. Retracted coronavirus (COVID-19) papers. Retraction Watch. February 7, 2024. <https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/>

Rebote virológico del SARS-CoV-2 tras el tratamiento con nirmatrelvir-ritonavir. Un estudio observacional (SARS-CoV-2 Virologic Rebound with Nirmatrelvir–Ritonavir Therapy. An Observational Study)

Gregory E. Edelstein, Julie Boucau, Rockib Uddin, Caitlin Marino et al

Annals of Internal Medicine, 14 de noviembre de 2023 <https://doi.org/10.7326/M23-1756>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: Paxlovid, tratamiento covid, rebote virológico, tratamiento SARS

Resumen

Antecedentes: Los datos disponibles sobre la asociación entre el tratamiento de la covid-19 aguda con nirmatrelvir-ritonavir (N-R) y el rebote virológico (RV) es contradictoria.

Objetivo: Comparar la frecuencia de RV en los pacientes con y sin tratamiento N-R para la covid-19 aguda.

Diseño: Estudio observacional de cohorte.

Ámbito: Sistema multicéntrico de atención médica de Boston, Massachusetts

Participantes: Adultos ambulatorios con covid-19 aguda con y sin uso de N-R.

Intervención: Cinco días de tratamiento con N-R versus ninguna terapia covid-19.

Medidas: El criterio primario fue el RV, definido como un resultado positivo en un cultivo viral de SARS-CoV-2 después de un resultado negativo previo o dos cargas virales consecutivas superiores a 4,0 log₁₀ copias/ml que a la vez fueran al menos 1,0 log₁₀ copias/ml superiores a una carga viral previa inferior a 4,0 log₁₀ copias/ml.

Resultados: En comparación con las personas no tratadas (n = 55), las que tomaron N-R (n = 72) eran de mayor edad, recibieron más dosis de vacunas contra la covid-19 y era más frecuente que estuvieran inmunodeprimidas. Quince participantes

(20,8%) que tomaron N-R experimentaron RV versus 1 (1,8%) que no recibió tratamiento (diferencia absoluta, 19,0 puntos porcentuales [IC del 95%, 9,0 a 29,0 puntos porcentuales]; P = 0,001).

Todas las personas con RV dieron positivo al cultivo viral cuando previamente habían dado negativo. En los modelos multivariados, sólo el uso de N-R se asoció con el RV (odds ratio ajustado, 10,02 [IC, 1,13 a 88,74]; P = 0,038). El rebote virológico fue más frecuente entre los que comenzaron la terapia dentro de los 2 días posteriores al inicio de los síntomas (26,3%) que entre aquellos que lo comenzaron 2 o más días después del inicio de los síntomas (0%) (P = 0,030). Entre los participantes que recibieron N-R, aquellos que tuvieron RV experimentaron una eliminación prolongada del virus con capacidad de replicación en comparación con aquellos que no tuvieron RV (mediana, 14 frente a 3 días). Ocho de 16 participantes (50 % [IC, 25 % a 75 %]) con RV también informaron una reaparición de los síntomas; dos eran completamente asintomáticos. No se detectaron mutaciones de resistencia post-RV.

Limitaciones: Estudio observacional en el que los grupos tratados y no tratados eran distintos. Como marcador indirecto del riesgo de estar transmitiendo virus se utilizó el resultado positivo en el cultivo viral.

Conclusión: El rebote virológico se produjo en aproximadamente 1 de cada 5 personas tratadas con N-R, a menudo sin reaparición de síntomas, y se asoció con la emisión del virus con capacidad de replicación.

Fuente primaria de financiación: Institutos Nacionales de Salud.

Remdesivir (Veklury) en pacientes con covid-19 que corren mayor riesgo de progresión a una fase grave de la enfermedad, o en niños que necesitan oxígeno

(Remdesivir (VEKLURY®) in covid-19 at increased risk of progression to severe disease, or in children on oxygen)

Prescrire International 2023; 32 (253): 263-264

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: tratamiento covid, antiviral, análogo de nucleótidos de adenosina, tratamiento de niños con covid, ensayos clínicos con tratamientos covid, nirmatrelvir + ritonavir, Paxlovid, bradicardia sinusal

Nada nuevo

En un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego controlado con placebo con 562 pacientes con covid-19 (antes de la aparición de la variante Omicron de Sars-CoV-2), que no requerían oxígeno suplementario, un ciclo de 3 días de remdesivir redujo el porcentaje de pacientes hospitalizados para recibir cuidados agudos (alrededor del 1% en comparación con el 5% tratados con placebo) durante el período de seguimiento de 28 días. No se demostró que redujera la mortalidad. No se dispone de comparaciones con la combinación antiviral de nirmatrelvir + ritonavir. No está claro si estos resultados pueden trasladarse al contexto epidemiológico de 2023. En los niños que requieren oxígeno suplementario, el único ensayo clínico disponible no es comparativo, por lo que no puede demostrar si la adición de remdesivir ofrece o no un beneficio clínico.

Veklury - remdesivir en polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa

■ 100 mg de remdesivir por vial

Gilead Sciences

■ Antiviral; análogo de nucleótidos de adenosina

■ Nuevas indicaciones terapéuticas: "tratamiento para la covid-19 en:

- pacientes pediátricos (de al menos 4 semanas de edad y un peso mínimo de 3 kg) con neumonía, que requieran oxígeno suplementario (...);

- pacientes adultos y pediátricos (que pesen al menos 40 kg) que no requieran oxígeno suplementario y presenten un mayor riesgo de evolucionar a covid-19 grave". [Procedimiento centralizado de la UE]

■ Nuevas dosis: por infusión intravenosa una vez al día:

- en niños que pesen entre 3 kg y 40 kg y que requieran oxígeno suplementario: 5 mg/kg el primer día, luego 2,5 mg/kg los días siguientes, durante un máximo de 10 días en total;

- en pacientes que pesen 40 kg o más y que no necesiten oxígeno suplementario: 200 mg el primer día y 100 mg los dos días siguientes. Para pacientes que no requieran oxígeno suplementario y tengan un mayor riesgo de evolucionar a covid-19 grave: iniciar el tratamiento lo antes posible, dentro de los 7 días siguientes a la aparición de los síntomas.

■ Nuevas condiciones de almacenamiento de la solución diluida: hasta 24 horas a una temperatura máxima de 25°C, o 48 horas entre 2°C y 8°C.

En los pacientes con covid-19 sin signos de gravedad, que están en mayor riesgo de evolucionar a una fase grave de la enfermedad —especialmente los que no han sido vacunados o en los que es poco probable que la vacunación sea eficaz—, la combinación del antiviral nirmatrelvir + el inhibidor enzimático ritonavir es una opción que reduce el riesgo de muerte u hospitalización por covid-19, si se inicia en los 5 días siguientes

a la aparición de los síntomas. Molnupiravir, otro antiviral, no reduce la mortalidad ni evita la hospitalización [1, 2].

En la Unión Europea, el remdesivir, un análogo de nucleótidos de adenosina, se autorizó inicialmente para su uso en adultos y adolescentes con neumonía causada por la infección por Sars-CoV-2, que requirieran oxígeno suplementario. La eficacia del remdesivir en esta situación es incierta, pero es posible que cause daños hepáticos y renales [3].

También se ha autorizado el uso de remdesivir en pacientes de al menos 4 semanas de edad que necesiten oxígeno suplementario, así como en adultos y niños que pesen 40 kg o más y corran un mayor riesgo de desarrollar covid-19 grave, pero que no necesiten oxígeno suplementario [4].

Pacientes con mayor riesgo de desarrollar covid-19 grave: no está claro si los resultados se pueden trasladar al contexto epidemiológico de 2023.

La evaluación de remdesivir —en la dosis que se ha autorizado y en pacientes que no requieren oxígeno suplementario—, se basa principalmente en un ensayo clínico controlado con placebo. Este ensayo clínico aleatorizado de doble ciego incluyó a 562 pacientes (edad promedio de 52 años), entre ellos 8 adolescentes, con covid-19 sintomática confirmada por laboratorio, que no habían sido hospitalizados, pero presentaban un mayor riesgo de progresión a una fase grave de la enfermedad. Se aleatorizaron para recibir remdesivir o placebo durante 3 días. La aleatorización se realizó entre septiembre de 2020 y abril de 2021, antes de la aparición de la variante Omicron de Sars-CoV-2. Ninguno de los pacientes inscritos en este ensayo había sido vacunado contra la covid-19. Los principales factores de riesgo para desarrollar covid-19 grave, según el protocolo, fueron: diabetes (62% de los pacientes), obesidad (56%), hipertensión (48%) o enfermedad pulmonar crónica (24%). El 4% de los pacientes estaban inmunocomprometidos [5, 6].

El criterio de valoración primario fue una combinación de muerte por cualquier causa u hospitalización durante al menos 24 horas para recibir tratamiento por un caso agudo de covid-19 (se tuvo en cuenta el acontecimiento que se produjera primero). Durante los 28 días siguientes al inicio del tratamiento, el 0,7% de los pacientes del grupo remdesivir experimentaron uno de estos acontecimientos, en comparación con el 5,4% del grupo placebo ($p=0,0076$; diferencia estadísticamente significativa). Todos los acontecimientos fueron hospitalizaciones; ningún paciente falleció durante el ensayo. Solo 6 pacientes recibieron oxígeno suplementario (1 en el grupo de remdesivir y 5 en el de placebo, uno de los cuales requirió ventilación mecánica), lo que demuestra que es probable que los pacientes inscritos en el ensayo realmente tenían un bajo riesgo de progresión a covid-19 grave. Los resultados favorecieron al remdesivir en el subgrupo de pacientes de 60 años o más (lo cual fue un factor de estratificación, es decir, que estos subgrupos se formaron antes de la aleatorización), pero no en los demás [5].

No está claro si estos resultados se pueden trasladar al contexto epidemiológico de 2023, en el que un alto porcentaje de la población se ha inmunizado mediante vacunación o infección previa por Sars-CoV-2, y en el que la variante Omicron es, por mucho, la más dominante [2, 5].

En niños con oxígeno: evaluación no concluyente.

La autorización de comercialización del remdesivir en niños con covid-19 que reciben oxígeno suplementario se basa en un ensayo no comparativo con 36 niños, de los cuales 27 necesitaban oxígeno suplementario. Como no había grupo de comparación y se inscribieron pocos niños, es imposible decir a partir de este ensayo si el remdesivir representa o no un avance terapéutico en esta situación [6].

Informes de bradicardia sinusal tras la comercialización.

Los efectos adversos conocidos del remdesivir incluyen reacciones de hipersensibilidad y, posiblemente, daños hepáticos y renales [3].

En el ensayo clínico en pacientes con mayor riesgo de desarrollar covid-19 grave, los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en el grupo que recibió remdesivir (notificados en el 12% de los pacientes, frente al 9% en el grupo placebo), e incluyeron principalmente náuseas (6,5% frente al 3,5%) y cefalea (1% frente a ningún caso). Se observó una disminución temporal pero marcada del aclaramiento de creatinina en el 6% de los pacientes en el grupo de remdesivir, en comparación con el 2% en el grupo placebo [5]. Los efectos

adversos notificados en el ensayo realizado en niños fueron similares a los descritos en adultos [6].

Desde que el remdesivir se introdujo en el mercado, se han notificado casos de bradicardia sinusal relacionados con este fármaco. Este efecto adverso se ha añadido al resumen de características del producto (SmPC o summary of product characteristics) en Europa. También se observó una prolongación del tiempo de protrombina en un ensayo clínico [4].

Una vez reconstituida y diluida, la solución de remdesivir se administra mediante infusión intravenosa en un período de 30 minutos a 2 horas, en un entorno hospitalario. La combinación de nirmatrelvir + ritonavir se administra por vía oral, con un cuidado meticuloso para manejar sus interacciones farmacológicas, y está disponible para su uso tanto en la comunidad como en el hospital [4].

Búsqueda bibliográfica hasta el 15 de junio de 2023

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.

1. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Veklury" 4 January 2023: 37 pages. 3- 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. European Commission "SmPC-Veklury" 26 April 2023.
3. EMA - CHMP "Public assessment report for Veklury. EMEA/H/C/005622/II/0016" 16 December 2021: 136 pages.
4. EMA - CHMP "Public assessment report for Veklury. EMEA/H/C/005622/II/0035/G" 15 September 2022: 105 pages.

Intoxicación por medicamentos en Brasil: periodo pre-pandémico y durante la pandemia de covid-19

(Intoxicação por medicamentos no Brasil: período pré-pandêmico e pandemia da covid -19)

De Santana M O; Araújo A S. Costa PR et al

Brazilian Journal of Health Review, [S. l.] 2023; 6 (6):32727-32739 DOI: 10.34119/bjhrv6n6-477

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/65817> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: pandemia por covid, automedicación, promoción de medicamentos sin evidencia de su eficacia, intoxicación medicamentosa

Resumen

Introducción: En Brasil, la intoxicación medicamentosa es un problema importante de salud pública, que se agravó durante la pandemia, que hizo que aumentara la automedicación debido al hacinamiento en los hospitales y a la diseminación de información sobre el uso de medicamentos "fuera de indicación" en ausencia de evidencia científica.

Objetivo: realizar un estudio de casos de intoxicación por medicamentos en Brasil, entre 2017 y 2022, es decir durante el período previo a la pandemia y durante el aumento de los casos de covid-19.

Metodología: Estudio descriptivo de series temporales, a partir de datos del Sistema de Información de Notificación de Enfermedades (SINAN), que proporcionó el Departamento de Tecnologías de la Información del Sistema Único de Salud (DATASUS), y del que se extrajeron los datos sobre

intoxicaciones exógenas ocurridas entre 2017 y 2022, valorando las circunstancias, el sexo, grupo de edad, la evolución y los tipos de exposición.

Resultados y discusión: En 2022 se registró el mayor número de casos de intoxicaciones medicamentosas (103.648). Las mujeres representaron alrededor del 73,44% de los casos de intoxicación por medicamentos y el 70,3% de las intoxicaciones ocurrieron durante los intentos de suicidio. La prevalencia de intentos de suicidio puede estar relacionada con diferentes factores, como el desempleo, la pérdida de ingresos y de productividad, interrupción de las actividades laborales de los trabajadores sin aviso previo ni reservas económicas para sobrevivir durante la pandemia de covid-19.

Conclusión: La pandemia de covid-19 contribuyó al aumento de los casos de intoxicación por medicamentos, principalmente en el contexto de intentos de suicidio y por la automedicación. Por ello, la labor de los farmacéuticos y otros profesionales de la salud es fundamental, así como la creación de políticas públicas que promuevan la educación en salud, con el objetivo de reducir los efectos adversos y los riesgos de intoxicaciones.

Innovación

Aporte terapéutico de los medicamentos que desarrollan las empresas y se aprueban en Francia

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: falta de innovación terapéutica, Prescrire, HAS, descubrimiento de medicamentos por académicos, valor terapéutico de medicamentos nuevos, productos que añaden valor terapéutico, evidencia de eficacia de los medicamentos, bajo valor terapéutico, desperdicio en I+D farmacéutica

Joel Lexchin ha publicado un artículo en JAMA [1] comentando un artículo de Osipenko y sus colegas [2], lo resumimos a continuación. Osipenko et al. descubrieron que el 27% de los 632 medicamentos nuevos introducidos en el mercado francés entre 2008 y 2018 se originaron únicamente en el entorno académico o fueron fruto de una colaboración entre la academia y el sector comercial. Los autores también evaluaron el valor terapéutico de los fármacos nuevos utilizando la escala de Prescrire y de la agencia reguladora francesa (Haute Autorité de Santé o HAS). Según los criterios de Prescrire, los académicos inventaron más medicamentos que añadieron valor terapéutico que la industria (33,9% frente a 21,1%; $p < 0,001$). Según la metodología de HAS, el 7,7% de los medicamentos que descubrieron los académicos aportaron valor terapéutico, en comparación con sólo el 2,6% de los descubiertos por la industria ($P = 0,003$).

Estos hallazgos confirman los hallazgos de un estudio que había evaluado los 26 medicamentos transformadores aprobados por la FDA entre 1984 y 2009, que reveló que muchos se basaban en descubrimientos realizados por investigadores académicos que habían recibido apoyo del gobierno federal [3].

Estos resultados demuestran que la industria farmacéutica no ha descubierto todos los medicamentos nuevos que se comercializan y que no todos los medicamentos aprobados ofrecen más opciones terapéuticas a los pacientes.

Los Institutos Nacionales de Salud (NIH) financiaron los 356 medicamentos nuevos que aprobó la FDA entre 2010 y 2019 [4], especialmente la ciencia básica relacionada con la diana terapéutica, más que el medicamento en sí. La investigación con apoyo público también desempeña un papel importante en la última etapa del desarrollo de al menos uno de cada cuatro medicamentos nuevos [5].

Los ensayos clínicos que financian las empresas no suelen incluir a los pacientes que han interrumpido tratamientos previos por falta de eficacia o porque no los toleraban bien. Además, los diseños de muchos ensayos pivotaes son problemáticos, porque no utilizan comparadores apropiados, se basan en criterios de valoración indirectos o subrogados, y suelen tener una duración demasiado corta, sobre todo cuando se trata de medicamentos para dolencias crónicas. Consecuentemente, cuando se comercializan los medicamentos nuevos, los médicos y los pacientes ignoran como estos se comparan con los tratamientos existentes.

El estudio de Osipenko et al [2] encontró que, en el mejor de los casos, menos del 8% de los medicamentos nuevos ofrecían un beneficio clínico adicional importante que no aportaban los

medicamentos existentes. Esta cifra es inferior a una estimación previa de 31%, independientemente de si se originan en el mundo académico o en la industria [6].

Los resultados de Osipenko et al [2] sobre el bajo valor terapéutico de los nuevos fármacos no deberían sorprender, pues las empresas farmacéuticas se centran en desarrollar productos con valor comercial. Ésta es la razón por la que la mayoría de las empresas evitan invertir en la investigación y el desarrollo de medicamentos para enfermedades desatendidas y para las que predominan en los países de bajos ingresos. Entre 2000 y 2011, solo se comercializaron cuatro medicamentos nuevos para enfermedades desatendidas, lo que representa el 1% de los 336 medicamentos nuevos aprobados, aunque las enfermedades como el dengue, la filariasis linfática y las helmintiasis transmitidas por el suelo afectan anualmente a cerca de 2.000 millones de personas distribuidas en todo el mundo.

Más de una cuarta parte de los nuevos medicamentos se originan en el sector público y esos medicamentos aportan más valor terapéutico que los que provienen de la industria. Sin embargo, dado que la industria sigue siendo responsable de la última etapa del desarrollo de hasta el 75% de los medicamentos nuevos, hay que prestar atención a como se estructuran las políticas públicas para alinear mejor las actividades de investigación y desarrollo de las empresas farmacéuticas con las necesidades de salud pública.

Las soluciones que se suelen proponer se centran en estímulos financieros para las empresas farmacéuticas: ampliación del periodo de protección por patente o de la exclusividad de datos, y exenciones fiscales. Sin embargo, permitir que una de las industrias más rentables del mundo aumente aún más sus ingresos, no ha sido particularmente efectivo.

Las reformas regulatorias se han utilizado para incentivar la innovación. Sin embargo, estos esfuerzos, como la Ley estadounidense de Curas del Siglo XXI de 2016, se han centrado en acelerar el proceso de aprobación de medicamentos. Se ha prestado mucha menos atención a las medidas que estimularían el desarrollo de terapias que aportan valor terapéutico, como el exigir ensayos de superioridad, cuando sea posible, utilizando la terapia más eficaz como comparador; restringir el uso de criterios de valoración indirectos o subrogados no validados; y contar con al menos un ensayo pivotal realizado por entidades independientes de la empresa que presenta la solicitud de comercialización.

Otra opción para abordar los precios persistentemente altos de los medicamentos es que el NIH utilice de derechos de entrada (*march-in rights*). Los derechos de entrada permitirían que los NIH concedieran licencias para los productos desarrollados con financiación pública, creando así competencia, reduciendo los precios de los medicamentos y aumentando su disponibilidad.

Un acercamiento más radical consistiría en utilizar la cláusula de necesidad médica noruega [7], por la que solo se aprobaban los medicamentos que demostraban ser superiores a los existentes. Esto hizo que Noruega contara con un número bajo de medicamentos disponibles, lo que se consideró una característica positiva del sistema noruego [7].

Los medicamentos se deben desarrollar, ante todo, para mejorar la salud. Con demasiada frecuencia, los nuevos medicamentos no satisfacen esta necesidad. Se requieren intervenciones importantes de política pública, incluyendo cambiar los requisitos para los ensayos previos a la comercialización, hacer cumplir los derechos de entrada y prepararse para pensar en aprobar únicamente medicamentos que añadan valor terapéutico. Cuando muchos medicamentos nuevos no ofrecen ninguna ventaja terapéutica a los pacientes, los únicos beneficiarios son las empresas que los comercializan. Esta situación no es aceptable y requiere medidas urgentes para corregirla.

Referencias

1. Lexchin J. Therapeutic Benefit From New Drugs From Pharmaceutical Companies. *JAMA Intern Med.* 2024;184(1):52–53. doi:10.1001/jamainternmed.2023.6256

2. Osipenko L, Potey P, Perez B, et al. Provenance and clinical benefit of medicines introduced to the French market, 2008-2018. *JAMA Intern Med.* Published online November 20, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.6249
3. Kesselheim AS, Tan YT, Avorn J. The roles of academia, rare diseases, and repurposing in the development of the most transformative drugs. *Health Aff (Millwood).* 2015;34(2):286-293. doi:10.1377/hlthaff.2014.1038
4. Cleary E, Jackson M, Ledley F. Government as the first investor in biopharmaceutical innovation: evidence from new drug approvals 2010. Institute for New Economic Thinking. Published September 2020. Accessed October 18, 2023. <https://www.ineteconomics.org/research/research-papers/government-as-the-first-investor-in-biopharmaceutical-innovation-evidence-from-new-drug-approvals-2010-2019>
5. Nayak RK, Avorn J, Kesselheim AS. Public sector financial support for late stage discovery of new drugs in the United States: cohort study. *BMJ.* 2019;367:l5766. doi:10.1136/bmj.l5766
6. Hwang TJ, Ross JS, Vokinger KN, Kesselheim AS. Association between FDA and EMA expedited approval programs and therapeutic value of new medicines: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;371:m3434. doi:10.1136/bmj.m3434
7. Hobaek B, Lie AK. Less is more: Norwegian drug regulation, antibiotic policy, and the “need clause”. *Milbank Q.* 2019;97(3):762-795. doi:10.1111/1468-0009.12405

La eficacia y la estructura de precios de los tratamientos génicos para la hemofilia

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: tratamientos de una sola dosis, establecer precios para terapias génicas, precios a riesgo compartido, Roctavian, valoctocogene roxaparvovec, Hemgenix, etranacogene dezaparvovec

El artículo que resumimos a continuación se ha publicado en *Pharmaceutical Technology* [1]. La hemofilia es una enfermedad genética que afecta al sistema de coagulación. Los tratamientos existentes son muy caros. Recientemente se han aprobado dos terapias génicas que se han promovido como tratamientos curativos de administración única, y para cuyo pago se han establecido formas de financiamiento de riesgo compartido, en parte por su elevado costo pero también porque la duración y el patrón de seguridad de estos medicamentos todavía no está bien establecido.

La mayoría de los ensayos que evaluaron Roctavian (valoctocogene roxaparvovec) de Biomarín para tratar la hemofilia tipo A y Hemgenix (etranacogene dezaparvovec) de CSL Behring para la hemofilia tipo B han documentado un aumento significativo del Factor VIII y del Factor IX en sangre, respectivamente. Esto puede reducir las tasas de hemorragia y limitar o eliminar la necesidad de tratamiento profiláctico, mejorando significativamente la calidad de vida de los pacientes con hemofilia.

Sin embargo, lo que se pensaba que iba a ser un tratamiento único con carácter curativo, en el caso de Roctavian no ha sido así, pues ya se ha documentado que los niveles de Factor VIII van disminuyendo con el tiempo y eventualmente los pacientes tendrán que volver a iniciar tratamiento profiláctico (terapias de reemplazo del factor de coagulación), que es el tratamiento habitual. Se desconoce si se observara el mismo patrón con Hemgenix. Es decir, son tratamientos de dosis única, que solo se han aprobado como dosis únicas y que probablemente no se

puedan aplicar más de una vez. Por otra parte, estos tratamientos se han asociado con toxicidad, y anomalías de la función hepática y de la respuesta inmunológica, y se desconocen sus efectos adversos a largo plazo, especialmente en la función hepática.

Estas terapias génicas son mucho más caras que las terapias de reemplazo del factor de coagulación, porque se anticipaba que, al tratarse de tratamientos curativos, acabarían ahorrando dinero al sistema de salud. Esta premisa está siendo cuestionada.

Dada su novedad, sus efectos inciertos a largo plazo y sus precios exorbitantes, el pago de las terapias génicas se basa en acuerdos de riesgo compartido, ya sea de tipo financiero o basados en el desempeño. Los acuerdos financieros vinculan el pago a descuentos, reembolsos o a sistemas que limitan las dosis. Los acuerdos basados en el desempeño se basan en los resultados de la terapia y en el valor que proporcionan al paciente y al sistema de salud.

Biomarín ha desarrollado un sistema de garantía basada en resultados para facilitar la cobertura por parte de los pagadores públicos y privados de EE UU. CSL Behring también ofrece acuerdos basados en valor, por los que CSL reembolsará una parte sustancial del costo de Hemgenix cuando el paciente tenga que volver a usar factor IX durante los primeros cuatro años después de haber recibido el tratamiento génico.

Sin embargo, establecer medidas de desempeño para estos tratamientos no es tarea fácil, pues hay diferencias individuales en fenotipos, tasas de hemorragia, niveles de actividad, salud de las articulaciones y otros síntomas. Además, dado el funcionamiento de los sistemas de salud, las medidas de desempeño se deben recopilar en un periodo relativamente

cortos, 3-5 años después de haber recibido el tratamiento, a pesar de que se trata de enfermedades crónicas.

Fuente Original

1. Irena Maragkou. Are haemophilia gene therapies truly “one and done”? Pharmaceutical Technology, November 21 2023
<https://www.pharmaceutical-technology.com/newsletters/are-haemophilia-gene-therapies-truly-one-and-done/?cf-view>

Ácido bempedoico y resultados cardiovasculares (*Bempedoic acid and cardiovascular outcomes*)

Drug and Therapeutics Bulletin 2023;61:180.

<https://dtb.bmj.com/content/61/12/180>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, estatinas, mialgias, mortalidad cardiovascular, morbilidad cardiovascular, ictus, infarto de miocardio, ezetimiba, LDL, NICE

Comentario del artículo: Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-64. <https://doi.org/10.1136/dtb.2023.000054>

Puntos clave

El ácido bempedoico está autorizado para tratar la hipercolesterolemia primaria o la dislipidemia mixta, solo o junto con estatinas y otros tratamientos hipolipemiantes.

Se ha demostrado que en ensayos clínicos reduce moderadamente el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, pero se desconoce su efecto en los resultados cardiovasculares.

Un estudio encontró que, en pacientes que no toleran las estatinas, reducía el riesgo de experimentar un resultado compuesto de cuatro eventos cardiovasculares adversos graves

Un ensayo controlado aleatorizado ha aportado evidencia sobre el efecto del ácido bempedoico en un resultado compuesto de acontecimientos cardiovasculares en pacientes intolerantes a las estatinas [1].

Resumen

El estudio CLEAR fue un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que se llevó a cabo en 32 países y en el que participaron 13.970 pacientes (edad media 65 años, 48% mujeres, 91% "blancos") con un riesgo cardiovascular elevado que no podían tomar o no tomarían una estatina para la prevención primaria (30% de la población del estudio) o secundaria (70% de la población del estudio) [1]. Al inicio del estudio, el nivel medio de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) era de 3,6 mmol/L, el 46% de los participantes tenía diabetes, el 23% tomaba una estatina y el 12% ezetimiba. Tras un periodo de adaptación de cuatro semanas durante el cual recibieron placebo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir 180 mg diarios de ácido bempedoico o placebo. Los pacientes podían seguir tomando una dosis baja de estatinas u otros fármacos hipolipemiantes junto con el tratamiento del ensayo. El resultado primario fue un compuesto de cuatro acontecimientos cardiovasculares graves (muerte por problema cardiovascular, infarto de miocardio [IM] no mortal, ictus no mortal o revascularización coronaria). La mediana del periodo de seguimiento de los pacientes fue de 41 meses.

La incidencia del resultado compuesto primario fue del 11,7% en el grupo de ácido bempedoico y del 13,3% en el grupo placebo (cociente de riesgos o HR 0,87; IC 95%: 0,79 a 0,96) [1]. Al final del ensayo, la reducción del colesterol LDL fue del 19,4% en el grupo tratado con ácido bempedoico y del 1,6% en el grupo placebo. Menos pacientes recibieron fármacos hipolipemiantes adicionales en el grupo que recibió ácido bempedoico que en el grupo placebo (9,4% frente a 15,6%). Entre los resultados secundarios, los pacientes del grupo tratado con ácido bempedoico presentaron un menor riesgo de IM no mortal (3,4% frente a 4,5%; CRI [Hazard ratio] 0,73; IC del 95%: 0,62 a 0,87), revascularización coronaria (6,2% frente a 7,6%; CRI 0,81; IC del 95%: 0,72 a 0,92) e ictus no mortal (1,7% frente a 2,1%; CRI 0,82; IC 95%: 0,64 a 1,05) [1]. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de muerte por causas cardiovasculares (3,8% frente a 3,7%) o por cualquier causa (6,2% frente a 6,0%).

En la población que lo utilizaba para la prevención primaria, el resultado compuesto primario se produjo en el 5,3% de los participantes en el grupo que recibió ácido bempedoico y en el 7,6% del grupo placebo (HR 0,68; IC del 95%: 0,53 a 0,87). En los pacientes con antecedentes documentados de enfermedad cardiovascular, la diferencia en el resultado primario entre el grupo de ácido bempedoico y el de placebo no fue estadísticamente significativa (14,5% frente a 15,7%; HR 0,91; IC del 95%: 0,82 a 1,01) [1].

Se notificaron mialgias en el 5,6% de los pacientes del grupo de ácido bempedoico y en el 8,6% del grupo placebo. La elevación de las aminotransferasas hepáticas (>3 veces el límite superior de la normalidad) y la media de los cambios en los niveles de ácido úrico y de creatinina con respecto al valor basal fueron mayores en el grupo tratado con ácido bempedoico que en el que recibió placebo, al igual que la incidencia de gota, cálculos biliares y niveles elevados de ácido úrico.

(El estudio contó con el apoyo de Esperion Therapeutics).

Contexto

El ácido bempedoico es un inhibidor de la citrato liasa ATP, que reduce la síntesis de colesterol en el hígado y disminuye el LDL-C en sangre a través de la regulación al alza de los receptores de LDL [2]. Ensayos clínicos previos han demostrado que el ácido bempedoico, solo o en combinación con otros fármacos hipolipemiantes reduce de forma modesta el colesterol LDL. Sin embargo, hasta ahora no había pruebas de que el ácido bempedoico redujera el riesgo de eventos cardiovasculares clínicos [1]. En la población total del estudio, el ácido bempedoico redujo el resultado cardiovascular compuesto en pacientes intolerantes a las estatinas, con un número necesario a

tratar de 63 durante 41 meses. Sin embargo, no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad. Curiosamente, un análisis de subgrupos mostró que el ácido bempedoico tuvo un mayor efecto sobre el resultado primario en la población que lo utilizó para la prevención primaria, en comparación con la población que lo consumió para la prevención secundaria [1,3]

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda el tratamiento con ácido bempedoico con ezetimiba como una opción para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o de la dislipidemia mixta, como complemento a la dieta, en adultos que no toleran o presentan contraindicaciones para el consumo de estatinas. La ezetimiba sola no controla suficientemente el LDL-C y la empresa suministra el fármaco con descuento [4].

Burosumab (Crysvida) para tratar la osteomalacia inducida por tumor (Burosumab (crysvida®) in tumour-induced osteomalacia)

Prescrire International 2023; 32 (254):295

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: fracturas óseas, mineralización ectópica, hipofosfatemia, anticuerpo monoclonal, vitamina D, análogos de la vitamina D

Se reserva la valoración

Dos ensayos clínicos no comparativos del *burosumab* para tratar la osteomalacia inducida por tumor, que incluyeron a un total de 27 adultos, permiten suponer que mejora la movilidad, aunque su significancia clínica es incierta. Con el tiempo, también hay una reducción del número de nuevas fracturas detectadas radiográficamente, tal vez con una disminución de la fatiga. El *burosumab* acarrea principalmente un riesgo de reacciones de hipersensibilidad, reacciones en el lugar de la inyección, mineralización ectópica y síndrome de piernas inquietas. Para mediados de 2023, debido a la incertidumbre respecto a los efectos del *burosumab*, sobre todo a largo plazo, su uso se debería limitar al contexto de los ensayos clínicos.

CRYSVITA - **burosumab** en solución para inyección subcutánea
• 10 mg, 20 mg, o 30 mg de *burosumab* por vial
Kyowa Kirin Pharma

■ **Elevador del fosfato; anticuerpo monoclonal anti-FGF23**

■ **Nueva indicación:** “hipofosfatemia relacionada con FGF23 en la osteomalacia inducida por tumor asociada a tumores mesenquimales fosfatúricos que no se pueden curar por resección o que no se pueden localizar en niños y adolescentes de 1 a 17 años y en adultos”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Nueva dosis:** dosis inicial según la edad:

- niños de 1 a 12 años: 0,4 mg/kg cada dos semanas, sin sobrepasar los 90 mg;
- niños de 13 a 17 años: 0,3 mg/kg cada dos semanas, sin sobrepasar los 180 mg;
- adultos: 0,3 mg/kg cada cuatro semanas, sin sobrepasar los 180 mg. La dosis se ajusta según la concentración sérica de fosfato en ayunas.

Algunos tumores mesenquimales (es decir, los que se originan en el tejido conjuntivo), que suelen ser pequeños y benignos, secretan grandes cantidades de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), lo que provoca la pérdida de fosfato por

Referencias

1. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353–64. doi:10.1056/NEJMoa2215024 Google Scholar
2. ▼ Bempedoic acid: another cholesterol-lowering drug. *Drug Ther Bull* 2022;60:120–4. doi:10.1136/dtb.2022.000035 Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
3. Alexander JH. Benefits of bempedoic acid - clearer now. *N Engl J Med* 2023;388:1425–6. doi:10.1056/NEJMe2301490 Google Scholar
4. National Institute for Health and Care Excellence. Bempedoic acid with ezetimibe for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia (TA964) [online]. 2021. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta694> [Accessed 26 Sep 2023].Google Scholar

la orina (y, por tanto, hipofosfatemia) y una disminución de la síntesis de la 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol), la forma activa de la vitamina D. Esta insuficiencia provoca desmineralización ósea (osteomalacia), fracturas múltiples, deformidades esqueléticas y debilidad muscular, que tienen consecuencias muy dolorosas e inhabilitantes. Esta forma de osteomalacia, que se llama osteomalacia inducida por tumor, es una enfermedad rara que ocurre en pacientes con una edad promedio de 40 años. También se han informado casos en niños, que afectaban su crecimiento [1-3].

El único tratamiento curativo que se conoce es la resección quirúrgica del tumor, pero no siempre es posible, sobre todo si el tumor no ha sido localizado o si su ubicación exigiera realizar una cirugía muy mutilante. En esos casos, el tratamiento de elección es la administración de fosfato y de un análogo de la vitamina D. Sin embargo, este tratamiento mejora los síntomas solo en algunos pacientes y conlleva un riesgo de cálculos renales y nefrocalcinosis. Además, se tiene que administrar varias veces en un período de 24 horas, incluso durante la noche [1-3].

El *burosumab* es un anticuerpo monoclonal anti-FGF23 que ya estaba autorizado en la UE para tratar a pacientes con hipofosfatemia asociada al cromosoma X, un trastorno genético que provoca una secreción excesiva de FGF23. Ahora también se lo ha autorizado para tratar la osteomalacia inducida por tumor [2,4,5].

Para este problema, la evaluación clínica del *burosumab* se basa en dos ensayos clínicos no comparativos en adultos. La ampliación de la indicación a los niños se basa únicamente en el uso de modelos farmacocinéticos y la extrapolación de los datos obtenidos de adultos o de niños con hipofosfatemia asociada al cromosoma X [2].

Los dos ensayos clínicos incluyeron a un total de 27 pacientes que habían tenido que discontinuar el tratamiento con fosfato y un análogo de la vitamina D al menos dos semanas antes de ser inscritos. En un ensayo clínico con 14 pacientes, la frecuencia de las nuevas fracturas detectadas radiográficamente disminuyó con

el tiempo: se notificaron 19 antes de las 24 semanas de tratamiento, 17 entre las semanas 24 y 48, 3 entre las semanas 48 y 96, y 3 entre las semanas 96 y 144. En el ensayo clínico con 13 pacientes, durante las primeras 24 semanas solo se informó una nueva fractura detectada radiográficamente [2].

En la prueba de la marcha de seis minutos, en el momento de la inscripción, los participantes en estos ensayos clínicos cubrieron alrededor de 300 m. Después de 48 semanas de tratamiento, cubrieron entre 25 m y 60 m más, dependiendo del ensayo clínico. En la prueba *sit to stand*, en un ensayo clínico, el promedio del número de repeticiones fue de 6,7 en el momento de la inscripción, frente a 7,7 después de 48 semanas de tratamiento, y de 10 frente a 14 en el otro ensayo. Se desconoce si estas diferencias tienen un impacto clínicamente significativo sobre la discapacidad asociada a esta enfermedad.

La evaluación de la calidad de vida representa una evidencia de baja calidad debido a la falta de enmascaramiento o de un control. El *burosumab* parece reducir la fatiga y, en menor medida, el dolor [2].

Las concentraciones séricas de fosfato (un criterio principal de valoración según el protocolo) aumentaron en ambos estudios; se alcanzaron valores normales después de las 24 semanas de tratamiento en 7 y 9 pacientes, respectivamente [2].

El *burosumab* acarrea principalmente un riesgo de reacciones en el lugar de la inyección, reacciones de hipersensibilidad, hiperfosfatemia, que en ocasiones puede provocar la calcificación ectópica (sobre todo mineralización renal y cardíaca), y síndrome de piernas inquietas. No se observaron efectos adversos previamente desconocidos durante el monitoreo poscomercialización, ni en los pocos datos obtenidos en pacientes con osteomalacia inducida por tumor [2,4,5].

No es recomendable combinar *burosumab* con fosfato y análogos de la vitamina D debido al riesgo de hiperfosfatemia e hipercalcemia [6].

Revisión de la literatura hasta el 13 de junio de 2023

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

1. HAS - Commission de Transparence "Avis-Crysvita" 18 January 2023: 24 pages.
2. EMA - CHMP "Public assessment report for Crysvita. EMEA/H/C/004275/II/0023" 23 June 2022: 111 pages. 3- van der Rest C et al. "Hypophosphatémie et ostéomalacie oncogénique" *Rev Med Suisse* 2011; 7 (306): 1630-1633.
3. Prescrire Editorial Staff "Burosumab - Crysvita". In X-linked hypophosphataemia: reduction in bone lesions, but uncertain effect on deformities" *Prescrire Int* 2019; 28 (206): 173.
4. Prescrire Editorial Staff "Burosumab (Crysvita) in X-linked hypophosphataemia in adults" *Prescrire Int* 2022; 31 (235): 71.
5. European Commission "SmPC-Crysvita" 21 September 2022.

Ciltacabtagén autoleucel (Carvykti) en el mieloma múltiple tras el fracaso de varios tratamientos (*Ciltacabtagene autoleucel (CARVYKTI®) in multiple myeloma after failure of several treatments*)

Prescrire International 2023; 32 (253): 259

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: CAR-T, receptores de antígenos quiméricos, BCMA, células T con CAR

Nada Nuevo

Otro tratamiento con células T con CAR (receptores de antígenos quiméricos) dirigida al antígeno de maduración de células B (BCMA), evaluado en un ensayo no comparativo, con efectos adversos que a menudo son graves y a veces mortales.

Carvykti - ciltacabtagén autoleucel en dispersión celular para infusión intravenosa

■ 3,2 x 10⁶ a 1,0 x 10⁸ células T modificadas genéticamente para expresar un receptor de antígeno anti-BCMA, en una bolsa de infusión que contiene 30 ml o 70 ml de dispersión.

Janssen-Cilag

■ Células T autólogas anti-BCMA con CAR (receptor de antígeno quimérico o chimeric antigen receptor).

■ Indicación: "pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que hayan recibido al menos tres tratamientos, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38, y hayan demostrado progresión de la enfermedad con el último tratamiento".

[Procedimiento centralizado de la UE, autorización condicional - medicamento huérfano]

■ Dosis: una sola infusión intravenosa de 0,5 a 1,0 x 10⁶ células

T viables por kg de peso corporal, sin exceder 1,0 x 10⁸ células T viables.

■ Condiciones de almacenamiento: almacenamiento y transporte en la fase de vapor de nitrógeno líquido, a una temperatura de -120°C o inferior.

No existe un tratamiento acordado por consenso para los pacientes con mieloma múltiple cuando han fracasado varios tratamientos [1-3]. Dos tratamientos que se pueden considerar en el marco de un ensayo clínico son belantamab mafodotin (un citotóxico conjugado con un anticuerpo dirigido contra el antígeno de maduración de células B [BCMA o B-cell maturation antigen]) o idecabtageno vicleucel (un tratamiento de células T con CAR que también se dirige contra el BCMA). Posiblemente prolonguen la supervivencia de los pacientes que parecen encontrarse lo suficientemente bien como para tolerar sus efectos adversos graves y potencialmente mortales [3].

Ciltacabtagén autoleucel es otra terapia de células T anti-BCMA con CAR. Ha sido autorizado en la Unión Europea para su uso en pacientes con mieloma múltiple que haya progresado tras al menos tres líneas de tratamiento [1, 4].

Su evaluación clínica se basa principalmente en un ensayo clínico no comparativo realizado en 97 pacientes que recibieron ciltacabtagén autoleucel. Los pacientes se encontraban en buen

estado de salud en general; la mitad tenía 61 años o más. Todos habían recibido ya al menos tres líneas de tratamiento, y más de la mitad habían recibido seis líneas. Ninguno de ellos había recibido terapia de células T con CAR o terapia dirigida contra el BCMA [1, 2, 5]. Tras una mediana de seguimiento de unos 28 meses, el 31% de los pacientes habían fallecido. La muerte se atribuyó al mieloma en el 47% de los casos, y a un evento adverso distinto del mieloma en los demás casos, algunos de los cuales se atribuyeron al tratamiento [1, 2]. A falta de un grupo de comparación, se desconoce el efecto del autoleucel ciltacabtagén en la mortalidad por cualquier causa. Hasta el momento de este análisis, una cuarta parte de los pacientes había recibido otro tratamiento tras la progresión de su mieloma [2].

Dejando a un lado las incertidumbres provocadas por la falta de un grupo de comparación y el reducido número de pacientes estudiados, los efectos adversos del ciltacabtagén autoleucel consistieron en los derivados de la quimioterapia citotóxica administrada a altas dosis antes de infundir las células T modificadas (principalmente trastornos hematológicos que afectan a los tres linajes), y los derivados de la terapia de células T con CAR: síndrome de liberación de citocinas, trastornos

neurrológicos (principalmente encefalopatía), citopenias, infecciones, cánceres secundarios (principalmente neoplasias hematológicas), hipogammaglobulinemia y reacciones de hipersensibilidad [1, 3, 4]. En un análisis realizado tras una mediana de seguimiento de 18 meses, alrededor del 43% de los pacientes habían experimentado efectos adversos graves, y 6 pacientes habían fallecido debido a un efecto adverso relacionado con el tratamiento [1].

Búsqueda bibliográfica hasta el 24 de abril de 2023

1. EMA - CHMP "Public assessment report for Carvykti. EMEA/H/C/005095/0000" 24 March 2022: 146 pages.
2. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Carvykti" 23 November 2022: 31 pages.
3. Prescrire Rédaction "Idecabtagene vicleucel (Abecma®) in multiple myeloma"
4. Prescrire Int 2022; 31 (243): 294.
5. European Commission "SmPC-Carvykti" 24 March 2023.
6. Martin T et al. "Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up" J Clin Oncol 2023; 41 (6): 1265-1274 + appendix: 3 pages.

Dimetilfumarato (Tecfidera) para tratar la esclerosis múltiple en adolescentes

(Dimethyl fumarate [TECFIDERA] in multiple sclerosis in adolescents)

Prescrire International, 2023; 32(254): 296

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: interferón beta, esclerosis múltiple remitente-recurrente en adolescentes, inmunosupresores

Nada nuevo

En un ensayo clínico sin enmascaramiento con 156 adolescentes con esclerosis múltiple, no se demostró que el dimetilfumarato fuera más eficaz que el interferón beta. Su perfil de efectos adversos es diferente al del interferón beta, pero es igual de molesto. Se desconocen sus efectos sobre el crecimiento y el desarrollo de los adolescentes.

TECFIDERA - **dimetilfumarato** en cápsulas duras que contienen microcomprimidos gastrorresistentes

• **120 mg o 240 mg** de dimetilfumarato por cápsula

Biogen

■ **Inmunosupresor**

■ **Nueva indicación:** "pacientes pediátricos de 13 años y mayores con esclerosis múltiple remitente-recurrente". [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 120 mg dos veces por día durante siete días, después 240 mg dos veces por día.

Para los casos raros de esclerosis múltiple remitente-recurrente en adolescentes, caracterizada por recaídas separadas por períodos de remisión, el interferón beta parece reducir el promedio de recaídas por año. Sin embargo, este tratamiento no se suele tolerar bien, lo que con frecuencia ocasiona que se descontinúe. En esos casos, una opción es abstenerse del tratamiento modificador de la enfermedad [1].

El dimetilfumarato es un inmunosupresor que ya estaba autorizado en la UE para tratar a adultos con esclerosis múltiple

remitente-recurrente, a pesar de que no se ha demostrado que represente un avance terapéutico. Ahora también ha sido autorizado para tratar a pacientes de 13 años y mayores [2,3].

La evaluación clínica del dimetilfumarato en adolescentes se basó principalmente en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que lo comparó con el interferón beta-1a. Incluyó a 156 pacientes de 10 a 17 años (la mayoría de los cuales tenían al menos 13 años) que ya habían empezado la pubertad. Este ensayo clínico no se diseñó para comparar la eficacia de los dos tratamientos estadísticamente [3,4].

Después de 96 semanas, el 32% de los pacientes en el grupo dimetilfumarato habían experimentado al menos una recaída de la esclerosis múltiple, frente al 42% en el grupo interferón beta-1a. Los resultados sobre la progresión de la discapacidad y la fatiga fueron similares en los dos grupos [4].

Los principales efectos adversos conocidos del dimetilfumarato son: los efectos adversos comunes a todos los inmunosupresores, incluyendo infecciones y un aumento del riesgo de cáncer; enrojecimiento; trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea y vómitos; linfopenia y leucopenia; trastornos cutáneos (incluyendo erupciones y prurito), trastornos hepáticos, y trastornos renales y urinarios (proteinuria, microalbuminuria y cetonuria) [5].

Los efectos adversos que se notificaron con el dimetilfumarato en el ensayo clínico en adolescentes ya se han descrito. Los eventos adversos informados con más frecuencia en el grupo dimetilfumarato fueron: infecciones (en el 62% de los pacientes, frente al 50% en el grupo interferón beta-1a), enrojecimiento (38% frente al 1%), trastornos gastrointestinales (74% frente al

31%) y trastornos cutáneos (33% frente al 6%). Los que se informaron con más frecuencia en el grupo interferón beta-1a fueron principalmente: síntomas de tipo gripal (51% frente al 3% en el grupo dimetilfumarato) y trastornos musculoesqueléticos (38% frente al 26%) [4].

Se desconocen las consecuencias del tratamiento con dimetilfumarato sobre el crecimiento y el desarrollo de los adolescentes, incluyendo su desarrollo sexual. Los estudios del dimetilfumarato en animales jóvenes mostraron una reducción de la densidad mineral ósea y efectos sobre las placas de crecimiento [4]. Por lo tanto, es posible que ocasione trastornos del crecimiento en adolescentes.

En los estudios del dimetilfumarato en animales, también quedó demostrada su toxicidad reproductiva. Los escasos datos disponibles en humanos sugieren que es prudente evitar el uso de

este medicamento en mujeres jóvenes que estén o que pudieran quedar embarazadas [2,6].

Revisión de la literatura hasta el 11 de julio de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Biogen nos proveyó una escasa cantidad de documentación.

1. Prescrire Editorial Staff “Tériflunomide (Aubagio®) in multiple sclerosis from 10 years of age” *Prescrire Int* 2023; **32** (253): 262-263.
2. Prescrire Editorial Staff “Dimethyl fumarate. Multiple sclerosis: too many long term unknowns” *Prescrire Int* 2015; **24** (159): 91.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Tecfidera” 23 November 2022: 27 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Tecfidera. EMEA/H/C/002601/ II/0073” 22 April 2022: 152 pages.
5. Prescrire Rédaction “Diméthyle fumarate” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2023.
6. US FDA “Full prescribing information-Tecfidera” February 2023.

Dupilumab (Dupixent) para el asma grave a partir de los seis años

(Dupilumab (DUPIXENT®) in severe asthma from 6 years of age)

Prescrire International 2023; **32** (252): 237-238

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: trastornos del crecimiento, corticosteroides sistémicos, inmunosupresor, corticosteroides inhalados, anticuerpo monoclonal, asma en pediatría, exacerbaciones del asma

No es aceptable

En un ensayo clínico con 408 niños con asma de moderado a grave, el dupilumab tuvo eficacia —en el mejor de los casos modesta— solo en una minoría de los pacientes y no tuvo un impacto concluyente sobre el uso de corticosteroides sistémicos. Los efectos adversos del dupilumab son los comunes a todos los inmunosupresores: es posible que a largo plazo incluyan cáncer, lo que es preocupante para un tratamiento prolongado que se comienza durante la niñez. A pesar de las limitaciones, sería más prudente continuar intentando optimizar el tratamiento de mantenimiento basado en corticosteroides inhalados, sin usar dupilumab.

DUPIXENT - **dupilumab** en solución para inyección subcutánea
• **100 mg, 200 mg o 300 mg** de dupilumab por jeringa o pluma precargada
Sanofi Aventis

■ **Inmunosupresor; anticuerpo monoclonal dirigido contra los receptores de interleucina 4 y 13**

■ **Nueva indicación:** “en niños de 6 a 11 como tratamiento de mantenimiento suplementario para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos en sangre elevados y/o fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados en dosis medias a altas además de otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento”. [procedimiento centralizado UE]

- 15 kg a menos de 30 kg: 100 mg cada dos semanas o 300 mg cada cuatro semanas;
- 30 kg a menos de 60 kg: 200 mg cada dos semanas o 300 mg cada cuatro semanas;
- 60 kg o más: 200 mg cada dos semanas.

Para los niños con asma grave, cuando una dosis alta de corticoesteroide inhalado no tiene suficiente eficacia, la primera elección es un corticoesteroide por vía oral en la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible, a pesar de sus numerosos efectos adversos, incluyendo trastornos del crecimiento [1,2]. En los niños, el omalizumab (un anticuerpo monoclonal anti-IgE) y el mepolizumab (un anticuerpo monoclonal anti-interleucina 5) tienen una eficacia clínica incierta [1,3-5]. Conllevan un riesgo de infecciones y reacciones alérgicas y, posiblemente, a largo plazo de trastornos cardiovasculares y cáncer. Por lo tanto, el balance riesgo-beneficio para estos pacientes suele ser desfavorable [1,3,4].

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige contra los receptores de las interleucinas 4 y 13. En el tratamiento del asma, se lo autorizó por primera vez en la UE para tratar a adultos y adolescentes con asma grave con inflamación tipo 2 (es decir, con un valor elevado de eosinófilos en sangre o un aumento de la fracción de óxido nítrico exhalado) que no están adecuadamente controlados con dosis altas de corticosteroides inhalados además de otro tratamiento de mantenimiento [6]. Para este problema, no representa un avance tangible en comparación con el omalizumab o con un fármaco anti-interleucina 5 [6]. Ahora se ha autorizado al dupilumab para tratar a niños asmáticos de 6 a 11 años, con las mismas restricciones que para los adultos. La mayoría de los niños asmáticos parecen tener inflamación de tipo 2 [2].

Un 14% más de pacientes no sufrió exacerbaciones, en comparación con un placebo, pero no tuvo efectos convincentes en el uso de corticosteroides sistémicos. La evaluación en niños asmáticos se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego que comparó al dupilumab con un placebo, en una dosis de una inyección cada dos semanas. El estudio incluyó a 408 niños, con un promedio de edad de nueve años, que padecían asma que no estaba controlada

con un corticoesteroide inhalado a una dosis que había permanecido estable durante las cuatro semanas previas [2,7]. El 86% de los niños padecían una forma clínica inflamatoria de tipo 2. Al comienzo del ensayo clínico, el 44% de los niños estaban tomando un corticoesteroide inhalado en una dosis alta, el 55%, en una dosis media, y el 1%, en una dosis baja, casi siempre combinado con un agonista beta 2 de acción prolongada. Durante el año previo, los niños habían experimentado un promedio de 2,5 exacerbaciones graves, definidas como el uso de un corticoesteroide administrado por vía sistémica durante tres días o más, la hospitalización o una visita a urgencias donde se les administró un corticoesteroide por vía sistémica [2,7].

Durante las 52 semanas del ensayo clínico, hubo un promedio de aproximadamente 0,3 exacerbaciones graves anuales por niño en el grupo dupilumab frente a 0,6 en el grupo placebo ($p < 0,0001$) [7]. El 77% de los niños en el grupo dupilumab no experimentó una exacerbación grave, frente al 63% en el grupo placebo [7]. Durante un período de un año, los pacientes en el grupo dupilumab recibieron corticosteroides por vía sistémica durante un promedio de dos días; en el grupo placebo, lo hicieron durante cuatro días [8]. En resumen, en este ensayo clínico, el dupilumab mostró su eficacia —como mucho, modesta— en una minoría de los pacientes.

Se evaluaron algunos síntomas del asma, la limitación de las actividades diarias y el uso de agonistas beta 2 de acción corta, como el salbutamol, con la escala ACQ-7-IA, con una puntuación de 0 a 6. En el grupo dupilumab, esta puntuación se redujo, en promedio, en 1,5 puntos, frente a 1,1 en el grupo placebo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, pero su relevancia clínica es incierta [2,7,8].

Efectos inmunosupresores que son preocupantes en el largo plazo. El perfil de efectos adversos conocidos del dupilumab consiste principalmente de reacciones en el lugar de la inyección, trastornos oculares que en ocasiones son graves, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones graves que persisten hasta siete días después de la administración), artralgia, granulomatosis eosinofílica y neumonía eosinofílica [9,10]. Los efectos inmunosupresores exponen a los pacientes al riesgo de infecciones (incluyendo helmintiasis) y, posiblemente, cáncer, que es especialmente preocupante para un tratamiento a largo plazo que se comienza en la niñez [9].

En el ensayo clínico descrito arriba, los principales eventos adversos notificados con más frecuencia en el grupo dupilumab fueron los siguientes: eritema en el lugar de la inyección (en el

13% de los pacientes en el grupo dupilumab, frente al 10% en el grupo placebo); edema en el lugar de la inyección (10% frente al 5%, respectivamente); eosinofilia (7%, incluyendo dos casos graves, frente al 1%); y parasitosis (3% frente al 1%), en particular enterobiasis [2]. Un paciente que siguió recibiendo dupilumab después del ensayo clínico padeció una tuberculosis pulmonar: los investigadores la atribuyeron al tratamiento [2].

Asegurarse de que la dosis, la frecuencia de administración y el peso del paciente sean compatibles. Para los niños que pesan menos de 60 kg, el dupilumab se inyecta cada dos o cuatro semanas [10]. La dosis de 300 mg cada cuatro semanas no se ha evaluado en ensayos clínicos; se estableció basándose en estudios y en modelos farmacocinéticos [2]. La existencia de estas dos pautas posológicas aumenta el riesgo de errores de dosificación, sobre todo teniendo en cuenta que la dosis que se inyecta cada cuatro semanas no se corresponde con el doble de la que se inyecta cada dos semanas. Cuando se prescriba, dispense o administre este medicamento, es importante controlar que la dosis, el peso del paciente y la frecuencia de administración sean compatibles.

Revisión de la literatura hasta el 17 de abril de 2023

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

1. Prescrire Editorial Staff “Mepolizumab - Nucala® and severe asthma in patients aged 6 years and older” *Prescrire Int* 2020; **29** (211): 11.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Dupixent. EMEA/H/C/004390/X/0045/G” 27 January 2022: 88 pages.
3. Sawicki G et al. “Asthma in children younger than 12 years: Management of persistent asthma with controller therapies” UpToDate. www.uptodate.com accessed 3 February 2023: 34 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Omalizumab in children. A negative risk-benefit balance in severe persistent asthma” *Prescrire Int* 2011; **20** (115): 92.
5. Stokes J et al. “Anti-IgE therapy” UpToDate. www.uptodate.com accessed 3 March 2023: 17 pages.
6. Prescrire Editorial Staff “Dupilumab - Dupixent® and severe asthma” *Prescrire Int* 2021; **30** (226): 123.
7. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Dupixent” 1 June 2022: 45 pages.
8. Bacharier LB et al. “Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to Severe Asthma” *N Engl J Med* 2021; **385** (24): 2230-2240 + appendix: 60 pages.
9. Prescrire Rédaction “Dupilumab et tralokinumab” Interactions Médicaments Prescrire 2023.
10. European Commission “SmtPC-Dupixent” 15 March 2023.

Evinacumab (Evkeeza) para tratar la hipercolesterolemia familiar homocigótica

(Evinacumab (evkeeza®) in homozygous familial hypercholesterolaemia)

Prescrire International, 2023; 32 (254):289

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: LDL, inhibidor de la angiopoyetina, anticuerpo monoclonal, gen APOB, ANGPTL3, ezetimiba, evolocumab, inhibidor de PCSK9, lomitapida, teratogenia

Disminuye el colesterol en sangre, pero se desconocen sus consecuencias clínicas a largo plazo

Puede ser de ayuda

El evinacumab se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 65 pacientes, la mayoría de los cuales estaban tomando varios hipolipemiantes. Después de 24 semanas de seguimiento, los niveles de colesterol LDL en sangre habían descendido a la mitad. Es posible que

reduzca la necesidad de aféresis. Los efectos adversos principales del evinacumab son los síntomas de tipo gripal, las reacciones a la infusión y las reacciones anafilácticas. Aún hay mucha incertidumbre sobre sus efectos a largo plazo. En la práctica, el evinacumab es una opción cuando el efecto de otros tratamientos sobre el colesterol en sangre se considera insuficiente o cuando sus efectos adversos son excesivos. Para los adultos, es una alternativa a la lomitapida, que tiene un perfil de efectos adversos diferente y presenta inconvenientes diferentes.

EVKEEZA - **evinacumab** en concentrado para solución para infusión intravenosa

• **345mg/2,3 ml o 1200mg/8 ml** de *evinacumab* por vial (150 mg/ml antes de diluirlo)

Ultragenyx

■ **Hipolipemiente; inhibidor de la angiopoyetina tipo 3 (ANGPTL3) (anticuerpo monoclonal)**

■ **Indicación:** “*como complemento de la dieta y de otros tratamientos hipolipemientes para reducir por las lipoproteínas de baja densidad [colesterol LDL] del colesterol, para tratar a pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con hipercolesterolemia familiar homocigótica*”. [procedimiento centralizado UE bajo circunstancias excepcionales]

■ **Dosis:** “*15 mg/kg administrados en una infusión intravenosa durante 60 minutos (...) cada cuatro semanas*”.

■ **Condiciones de conservación:** antes de abrirlo, entre 2 °C y 8 °C, protegido de la luz; una vez diluido, a temperatura ambiente hasta los 25°C durante no más de 6 horas, o entre 2°C y 8°C durante no más de 24 horas.

Comparar antes de decidir

La hipercolesterolemia familiar homocigótica es una enfermedad rara pero grave que acarrea un aumento del riesgo de padecer trastornos cardiovasculares (incluyendo estenosis aórtica que requiere un reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica) y un riesgo alto de padecer eventos cardiovasculares a partir de la niñez [1,2]. Es causada por una mutación, por lo general en el gen LDLR que codifica al receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) (se han descrito más de 2500 mutaciones). En algunos casos, las mutaciones están en el gen APOB, que codifica a la apolipoproteína B, o en el gen PCSK9, que codifica a la enzima que participa en la regulación de los receptores LDL. Estas mutaciones afectan la producción, el funcionamiento o el metabolismo de los receptores LDL, lo que provoca una reducción de la captación de estas lipoproteínas en el hígado y, en consecuencia, aumenta el nivel de colesterol LDL en sangre [2].

Tratamiento de referencia y sus limitaciones. Cuando la hipercolesterolemia familiar homocigótica se debe a mutaciones en el gen LDLR, el tratamiento más “radical” es el trasplante hepático. No se suele ofrecer, principalmente debido a los efectos adversos a largo plazo del tratamiento inmunosupresor, que se requiere después de un trasplante. No aporta ningún beneficio cuando la enfermedad se debe a mutaciones en los genes APOB o PCSK9 [2,3].

Cuando el trasplante no es una opción, la aféresis de LDL, de dos a cuatro veces por mes, reduce la incidencia de eventos cardiovasculares, pero no se ha demostrado que alargue la supervivencia [1,2]. Este procedimiento extracorpóreo de eliminación es un tratamiento molesto. En cada sesión, la sangre

del paciente se redirecciona, mediante un tipo de acceso venoso, a través de una máquina que extrae el LDL y regresa el resto de la sangre al paciente. En una sesión, se puede reducir aproximadamente a la mitad el nivel de LDL en sangre. Los efectos adversos más comunes de la aféresis son: hipotensión, anemia, náuseas y cefalea [1,2].

Se suelen ofrecer estatinas, ezetimiba (un inhibidor de la absorción intestinal del colesterol) y evolocumab (un inhibidor de PCSK9), pero no se ha demostrado que reduzcan la frecuencia de los trastornos cardiovasculares o de la aféresis, ni que alarguen la supervivencia [2,3].

La lomitapida, un inhibidor de la síntesis de LDL que se toma por vía oral una vez por día, está autorizada solo para tratar a adultos, como complemento de otros hipolipemiantes. En un ensayo clínico no comparativo que aportó evidencia de baja calidad, añadir lomitapida a otros tratamientos hipolipemiantes redujo los niveles de colesterol LDL en sangre en un 40%, en promedio, y en algunos casos también redujo la necesidad de aféresis, pero no se demostró que redujera el riesgo de eventos cardiovasculares o muerte prematura [1]. A corto plazo, sus efectos adversos incluyen trastornos gastrointestinales muy frecuentes (náuseas, vómitos y diarrea) y trastornos hepáticos (enzimas hepáticas elevadas y esteatosis). En ocasiones, la diarrea que provoca puede causar deshidratación grave. También se han notificado casos de mialgia y alopecia [1,4].

¿Qué hay de nuevo?

El evinacumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína llamada angiopoyetina tipo 3 (ANGPTL3) y la inhibe [5]. La angiopoyetina tipo 3 inhibe a la lipoproteína lipasa y la lipasa endotelial [5]. El evinacumab aumenta indirectamente la actividad de estas lipasas: uno de los efectos que esto produce es la reducción de la producción de LDL [6-8]. Por esto, parece reducir los niveles sanguíneos de colesterol LDL independientemente de los receptores LDL [5,7].

El evinacumab se ha autorizado en la UE para tratar a pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica de 12 años y mayores, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes [7]. Se administra mediante una infusión intravenosa cada cuatro semanas. Es el primer inhibidor de la angiopoyetina tipo 3 que se autoriza en la UE [7].

Además de su efecto sobre los valores de laboratorio, ¿reduce el evinacumab la incidencia de muerte prematura y los eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica? ¿Reduce la necesidad de aféresis o de trasplante de hígado? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

Un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo que duró solo 24 semanas.

El permiso de comercialización del evinacumab se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo [7,8]. Se aleatorizó a 65 pacientes de entre 12 y 75 años (promedio de edad de 42 años) en varios países de todo el mundo. Solo se inscribió a dos pacientes menores de 18 años. La media del valor inicial de la concentración de colesterol LDL en sangre fue de 2,55 g/l (6,6 mmol/l). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo una estatina en dosis alta, ezetimiba y un inhibidor de PCSK9. El 22% estaba recibiendo lomitapida, y el

34% se estaba sometiendo a aféresis. El protocolo indicaba que, durante el ensayo clínico, los pacientes seguirían recibiendo estos diferentes tratamientos hipolipemiantes, sin modificaciones, incluyendo aféresis [7,8].

Durante el período de 24 semanas del ensayo clínico, no hubo muertes ni eventos cardiovasculares [8].

La media del porcentaje del cambio en el colesterol LDL en sangre entre la inscripción y la semana 24 (el criterio principal de valoración de acuerdo con el protocolo) fue de aproximadamente -47% en el grupo evinacumab, frente a +2% en el grupo placebo ($p < 0,0001$) [7]. El evinacumab pareció tener una eficacia similar sin importar el tratamiento hipolipemiante que se estuviera usando simultáneamente [8].

Uno de los muchos criterios secundarios de valoración indicados en el protocolo fue la proporción de pacientes en quienes la aféresis pareció necesaria al finalizar el ensayo clínico (sin importar si ya la estaban recibiendo), basándose en diferentes criterios de laboratorio especificados en el protocolo [7,8]. Esta proporción fue del 33% en el grupo evinacumab, frente al 77% en el grupo placebo, según los criterios europeos, y del 7% frente al 23%, respectivamente, según los criterios estadounidenses. Aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas de acuerdo con el protocolo del estudio, estos datos y la marcada disminución de los niveles de colesterol LDL en sangre sugieren que es probable que el tratamiento con evinacumab reduzca la necesidad de aféresis [7]. Casi todos los pacientes recibieron posteriormente evinacumab por un período adicional de 24 semanas, durante el cual el efecto hipolipemiante pareció persistir [7,8].

Efectos adversos: pocos datos. Para evaluar los efectos adversos del evinacumab, la EMA tomó en cuenta a 199 pacientes que habían sido expuestos al medicamento (incluyendo a aquellos que participaron en el ensayo comparativo descrito anteriormente), a la mayoría de los cuales se había dado seguimiento durante menos de 14 meses [8]. Dado el reducido número de pacientes y la corta duración del seguimiento, aún existe mucha incertidumbre sobre sus daños.

En el ensayo clínico comparativo, el 11% de los pacientes en el grupo evinacumab experimentó al menos un evento adverso que los investigadores consideraron que se relacionaba con el tratamiento, frente al 5% en el grupo placebo, incluyendo síntomas de tipo gripal y nasofaringitis. Otros eventos adversos que se notificaron con más frecuencia en el grupo evinacumab que en el placebo fueron: náuseas, dolor muscular, dolor en las extremidades, mareos, hiperglucemia y reacciones a la infusión [8]. Un paciente tuvo una reacción anafiláctica mientras recibían una infusión de evinacumab [8].

De acuerdo con los datos del ensayo clínico en 65 pacientes y los de otro ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con un tipo diferente de hipercolesterolemia, el evinacumab también puede causar estreñimiento, dolor abdominal, fatiga, infecciones respiratorias, hipertensión o hipotensión, sobre todo durante las infusiones, y, posiblemente, hemorragias [9].

No se presentaron estudios de interacciones farmacológicas con la solicitud del permiso de comercialización del evinacumab [8].

Dado que es un anticuerpo monoclonal, es poco probable que interfiera con las enzimas del citocromo P450 o los transportadores de membrana.

Reducción del colesterol HDL: ¿cuáles son las consecuencias, en particular para el riesgo cardiovascular? En el ensayo clínico comparativo, el evinacumab redujo los niveles de colesterol HDL en comparación con los niveles que se midieron durante la inscripción: -30% en promedio (frente a +0,8% en el grupo placebo) y, en algunos casos, los niveles fueron inferiores a lo normal [7,8]. También se ha observado esta reducción del colesterol HDL en otros estudios, y concuerda con el mecanismo de acción del evinacumab sobre la lipasa endotelial [8].

Los niveles bajos de colesterol HDL se asocian con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares [9].

En la práctica, se desconocen las consecuencias a largo plazo de la reducción del colesterol LDL y HDL inducida por el evinacumab [8].

Es teratogénico en conejos. El evinacumab fue teratogénico en conejos, pero no en ratas [5]. El resumen europeo de las características del producto (RCP) recomienda que las mujeres que podrían quedar embarazadas usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con evinacumab y durante al menos cinco meses después de discontinuarlo, que es la mediana de tiempo que el evinacumab tarda en descender a niveles indetectables después del tratamiento a largo plazo [5].

Evaluaciones en otros sitios

Los siguientes fragmentos son conclusiones a las que llegaron otros equipos independientes de la industria farmacéutica y que han analizado los datos de las evaluaciones clínicas del evinacumab para tratar la hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Autoridad de Salud de Francia (HAS). La HAS considera que, para este problema, el evinacumab representa “un avance terapéutico pequeño” dada “la incertidumbre sobre su perfil de seguridad debido a su mecanismo de acción nuevo y al corto seguimiento (datos de seguridad < dos años); la ausencia de datos sobre criterios de valoración clínicamente relevantes relacionados con la morbimortalidad; la falta de una comparación directa con otros hipolipemiantes que se usan para esta indicación, y la ausencia de datos sólidos sobre la calidad de vida” [7].

The Medical Letter (Estados Unidos). “El evinacumab (Evkeeza) aporta otra opción farmacológica para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica (...) para los pacientes mayores de 12 años que necesitan una reducción mayor del colesterol LDL a pesar de que reciben el tratamiento máximo con otros medicamentos. Su efecto sobre los resultados cardiovasculares aún no se ha determinado. Por lo general, el evinacumab se tolera bien, pero se han informado casos de anafilaxis” [10].

En la práctica

Los pocos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica se enfrentan a un problema para el que se han

hecho muy pocas evaluaciones clínicas comparativas a largo plazo de los diferentes tratamientos hipolipemiantes disponibles en el mercado. Y el evinacumab no es la excepción.

Cuando se lo añadió a otros tratamientos hipolipemiantes, en un ensayo clínico a corto plazo el evinacumab redujo en aproximadamente la mitad los niveles de colesterol LDL en sangre, por lo que es posible que reduzca la necesidad de aféresis, un procedimiento que es muy molesto para los pacientes. Este hecho hace que el evinacumab sea una opción cuando se considera que el efecto de otros tratamientos sobre el colesterol en sangre es insuficiente, o cuando sus efectos adversos son excesivos. Para los adultos, es una alternativa a la lomitapida, que tiene un perfil de efectos adversos diferente e inconvenientes diferentes.

Su limitada evaluación implica que aún persiste una incertidumbre considerable sobre sus efectos clínicos reales a largo plazo, tanto los favorables como los desfavorables.

Revisión de la literatura hasta el 14 de junio de 2023

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

Lenacapavir (Sunlenca) para la infección por VIH-1 multirresistente a medicamentos

(*Lenacapavir [SUNLENCA] in multidrug-resistant HIV-1 infection*)

Prescrire International 2023; 32 (252): 239-241

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: antirretroviral, tratamiento del SIDA, fostemsavir

Una opción para usar como último recurso, con riesgos asociados a su lenta eliminación, lo que alarga la exposición

Puede ser de ayuda

En 2023 se realizó un ensayo clínico primordialmente no comparativo que incluyó a 72 pacientes infectados por VIH-1 que ya habían agotado otras opciones de tratamiento. En la mayoría de los pacientes, la combinación de un tratamiento antirretroviral “optimizado” con inyecciones semestrales de lenacapavir pareció controlar la replicación viral en el corto plazo. Dado que los pacientes recibieron, como mucho, tres dosis de lenacapavir por vía subcutánea, la experiencia clínica con el uso de este producto es muy limitada. Ya se ha demostrado que se puede presentar resistencia al lenacapavir, pero aún no se ha dilucidado la magnitud de este riesgo. Se sabe poco sobre su perfil de efectos adversos, pero, hasta ahora, consiste principalmente en reacciones en el lugar de la inyección, que son frecuentes y, a menudo, persistentes, y de trastornos gastrointestinales. El lenacapavir tiene una semivida de eliminación larga —de entre 8 y 12 semanas después de la inyección—, lo que dificulta el manejo de la resistencia a este antirretroviral, de sus efectos adversos y de sus múltiples interacciones farmacológicas, que se mantienen durante al menos nueve meses después de retirarlo. A pesar de que persisten muchas incógnitas sobre el lenacapavir, es una opción para los pacientes que ya han agotado todos los demás tratamientos disponibles.

1. Prescrire Editorial Staff “Lomitapide. Use only in homozygous familial hyper - cholesterolaemia, with caution” *Prescrire Int* 2015; **24** (162): 176-178.
2. National Organization for Rare Disorders “Familial hypercholesterolemia” 22 February 2021. rarediseases.org; 14 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Evolocumab. A “mab” for hypercholesterolaemia: no evidence of benefits” *Prescrire Int* 2016; **25** (174): 201-205.
4. Prescrire Rédaction “Commercialisation effective. Lojuxta” *Rev Prescrire* 2019; **39** (429): 505-506.
5. EMA - CHMP “SmPC-Evkeeza” 12 October 2022.
6. US FDA - CDER “Application number: 761181Orig1s000. Statistical review(s)” 11 March 2021: 27 pages.
7. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Evkeeza” 19 October 2022: 37 pages.
8. EMA - CHMP “Public assessment report for Evkeeza. EMEA/H/C/005449/0000” 22 April 2021: 123 pages.
9. US FDA - CDER “Application number: 761181Orig1s000. Clinical review(s)” 11 March 2021: 161 pages.
10. “Evinacumab (Evkeeza) for homozygous familial hypercholesterolemia” *Med Lett Drugs Ther* 2021; **45** (1623): 66-67.

SUNLENCA - **lenacapavir** en comprimidos y en solución para inyección subcutánea

- **300 mg** de *lenacapavir* por comprimido
 - **463,5 mg** de *lenacapavir* en 1,5 ml de solución
- Gilead Sciences

■ Antirretroviral; inhibidor de la cápside

■ **Indicación:** “*en combinación con otros antirretrovirales (...) para tratar a adultos con infección por VIH-1 multirresistente a fármacos, para los que de otro modo no es posible preparar una pauta de tratamiento antiviral supresor*”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** El tratamiento se inicia por vía oral: 600 mg (2 comprimidos) por día los días 1 y 2, y 300 mg (1 comprimido) el día 8. Después, se administran 927 mg de *lenacapavir* (dos inyecciones) por vía subcutánea, en el abdomen, el día 15 y, posteriormente, cada seis meses.

Comparar antes de decidir

En aproximadamente un 1% de los pacientes infectados en Europa, los virus del VIH son multirresistentes a los antirretrovirales. Para tratar este problema, la elección de los antirretrovirales depende principalmente de cuáles ya ha recibido el paciente, del perfil de resistencia in vitro del virus y de los efectos adversos que el paciente haya experimentado en el pasado [1-3].

El objetivo de añadir otro antirretroviral con un mecanismo de acción diferente a esta pauta “optimizada” es superar la resistencia. Por ejemplo, en un ensayo clínico primordialmente comparativo del fostemsavir, un inhibidor del acoplamiento que se añadió al tratamiento antirretroviral optimizado en alrededor de 100 pacientes que habían agotado las opciones de tratamiento,

la carga viral había descendido a niveles indetectables en aproximadamente un 40% de los pacientes después de 24 meses de tratamiento [1-3].

¿Qué hay de nuevo?

El lenacapavir es un antirretroviral que se une a la cápside del VIH-1. Altera diferentes etapas del ciclo de vida del VIH en los que participa la cápside, como el transporte del genoma viral al núcleo de una célula infectada, la integración del genoma viral y el ensamblaje de diferentes componentes virales [3-5]. Es el primer antirretroviral con este mecanismo de acción que se ha autorizado en la UE.

El lenacapavir se toma por vía oral al comienzo del tratamiento. Esta forma tiene una mediana de semivida de eliminación plasmática de entre 10 y 12 días. Después, se administra mediante inyecciones subcutáneas cada seis meses, como tratamiento a largo plazo. Esta forma tiene una semivida de aproximadamente 8 a 12 semanas [6,7].

Al igual que el fostemsavir, el lenacapavir obtuvo el permiso de comercialización en la UE para tratar la infección por VIH-1 en los pacientes que ya no responden a los demás antirretrovirales disponibles [4].

Para este problema, añadir lenacapavir a otros antirretrovirales ¿controla la replicación viral mejor que el fostemsavir? ¿Alarga la supervivencia? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

En un ensayo clínico no comparativo, después de un año de tratamiento no se podía detectar la carga viral en alrededor del 80% de los pacientes. No hay ensayos clínicos que hayan comparado el lenacapavir con el fostemsavir. Su evaluación se basa en un único ensayo clínico primordialmente no comparativo que incluyó a 72 pacientes infectados por un virus resistente a varios antirretrovirales. En aproximadamente un 30% de los pacientes, el virus era resistente al fostemsavir [3-6].

Todos los pacientes recibieron un tratamiento antirretroviral “optimizado” además de lenacapavir, primero por vía oral y después, mediante inyecciones subcutáneas semestrales. Dado que 70 pacientes recibieron dos dosis subcutáneas y 36 pacientes recibieron tres, la experiencia clínica con este tratamiento es muy limitada. Después de 52 semanas de tratamiento, la carga viral había descendido a valores que no se podían detectar en el 78% de los pacientes [4,5].

En un período de doble ciego de dos semanas, se demostró el efecto antirretroviral. Al comienzo del ensayo clínico, justo después de la visita de selección y antes de la visita para la inscripción, todos los pacientes estaban recibiendo un tratamiento antirretroviral no optimizado, sin tener en cuenta la resistencia. Se incluyó a 36 pacientes con una carga viral que no estaba controlada adecuadamente en un período de doble ciego de dos semanas durante el cual se los aleatorizó para que recibieran lenacapavir o un placebo, además del tratamiento supresor que tomaban y que era insuficiente. Al final de este período de tratamiento, se observó una reducción de la carga viral de al menos dos tercios en el 88% de los pacientes en el grupo lenacapavir, frente al 17% en el grupo placebo [1,5].

El riesgo de resistencia ya se ha establecido. En este ensayo clínico, se estudió la resistencia a los antirretrovirales en 22 pacientes que con los tratamientos antirretrovirales no lograron controlar la replicación viral, que se definió como “respuesta virológica subóptima en la semana 4, rebote virológico o viremia en la última visita”. En 9 de estos pacientes, se observó resistencia al lenacapavir. En 4 de ellos, el virus había desarrollado la resistencia a algunos antirretrovirales de la pauta “optimizada” durante el ensayo clínico [5].

La larga semivida de eliminación complica el manejo del riesgo de resistencia [3-5].

Con los datos disponibles, es difícil establecer el perfil de efectos adversos. En los estudios del lenacapavir con animales, se observaron trastornos hepato biliares y reacciones en el lugar de la inyección que fueron persistentes, como edema, granuloma y necrosis [4].

Los datos clínicos de los efectos adversos del lenacapavir provienen principalmente del ensayo clínico que incluyó a 72 pacientes con infección por VIH multiresistente a medicamentos y de un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento con 183 pacientes que comparó al lenacapavir como tratamiento de primera línea en combinación con otros antirretrovirales con otra combinación de antirretrovirales. En el ensayo clínico con 72 pacientes, el 71% padeció efectos adversos que los investigadores consideraron que se relacionaban con el lenacapavir. Ninguno se consideró grave. En el ensayo clínico con 183 pacientes, se notificaron efectos adversos en el 91% de los pacientes en los grupos lenacapavir, frente al 84% en el grupo control. Es muy difícil establecer qué efectos adversos específicos provocó el lenacapavir porque siempre se lo evaluó en combinación con otros antirretrovirales y en pocos pacientes [4,5].

Reacciones en el lugar de la inyección frecuentes y a menudo persistentes. Los efectos adversos más frecuentes fueron las reacciones en el lugar de la inyección, que se notificaron en aproximadamente un 60% de los pacientes, por lo que en cuatro casos se retiró el medicamento. Algunas reacciones se resolvieron rápidamente pocos días después de la inyección, por ejemplo: edema (29% de los pacientes), eritema (29%) y dolor (24%). Otras persistieron más tiempo. Se informó de nódulos en el lugar de la inyección en el 19% de los pacientes, que permanecieron durante al menos 7 a 9 meses en la mitad de estos pacientes. En el 14% de los pacientes, se notificó induración, que persistió durante al menos 4 a 7 meses en la mitad de ellos [5].

Según la empresa farmacéutica, estas reacciones se deben a que el organismo responde a la liberación prolongada del lenacapavir como lo haría con un cuerpo extraño [5].

Trastornos gastrointestinales. En la cohorte que participó en el período de evaluación de doble ciego del ensayo clínico que incluyó a 72 pacientes, los eventos adversos que se informaron con mayor frecuencia en el grupo lenacapavir por vía oral fueron principalmente los trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas (en el 13% de los pacientes frente a ningún caso en el grupo placebo) y disminución del apetito (8% frente a ningún caso) [5].

En el ensayo clínico con 183 pacientes, los eventos adversos que se informaron con más frecuencia en el grupo lenacapavir incluyeron: diarrea (6,7% de los pacientes, frente al 4% en el grupo control); infecciones respiratorias, incluyendo nasofaringitis (7,6% frente a ningún caso) y gripe (5,7% frente a ningún caso); y depresión (6,7% frente al 4%) [5].

Al igual que otros antirretrovirales, el lenacapavir puede provocar síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria [4,7].

Es posible que ocurran múltiples interacciones farmacológicas durante al menos nueve meses después de la inyección. El lenacapavir es un sustrato para la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, de la glicoproteína P y de la UGT1A1, una enzima de la glucuronidación. El resumen europeo de las características del producto (RCP) recomienda evitar el uso simultáneo de lenacapavir con medicamentos que inhiben estas proteínas, como la combinación de los antirretrovirales atazanavir + ritonavir, o con los medicamentos que las inducen, como la rifampicina o el efavirenz [4,7,8].

El lenacapavir inhibe a CYP3A4. Por lo tanto, se debería prestar especial atención al uso simultáneo de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que son sustrato de esta isoenzima [7]. La semivida larga del lenacapavir complica el manejo de estas interacciones farmacológicas. Se puede esperar que el riesgo de interacciones persista durante al menos nueve meses después de la última inyección subcutánea [7].

Embarazadas: los datos no son suficientes para determinar si presenta un riesgo. En estudios con animales, no se detectaron trastornos de la fertilidad ni del desarrollo embrionario prenatal o posnatal con el lenacapavir. No parece ser genotóxico [7]. Los datos del uso de lenacapavir en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar si existe un riesgo para el feto. Como precaución, el RCP del lenacapavir recomienda evitar su uso durante el embarazo [7,8].

La dosis de la solución inyectable se expresa de manera diferente en el envase y en las instrucciones para la dosificación. En la UE, la caja y la etiqueta del vial de la solución inyectable indican que contienen 464 mg del medicamento. El RCP especifica que los 464 mg se refieren a la cantidad de lenacapavir sódico, que equivale a 463,5 mg de lenacapavir. Ya que la dosis autorizada de Sunlenca es de 927 mg (dos viales) cada seis meses, sería más claro que el envase

indicara la cantidad de lenacapavir en cada vial, además o en lugar de la cantidad de lenacapavir sódico.

En la práctica

La evaluación clínica del lenacapavir presenta las mismas incertidumbres que el fostemsavir, que también está autorizado para tratar a pacientes con infección por VIH que agotaron las demás opciones de tratamiento. Los pocos datos disponibles indican que el lenacapavir tiene un efecto antirretroviral en el corto plazo. Sin embargo, a falta de datos comparativos, se desconoce hasta qué grado el lenacapavir —en lugar de los demás antirretrovirales con los que se combina— es responsable de disminuir la carga viral a niveles indetectables. Ya se ha demostrado que el virus puede desarrollar resistencia al lenacapavir, lo que es preocupante. La semivida larga de eliminación del lenacapavir inyectable complica el manejo del riesgo de resistencia, así como el manejo de las interacciones farmacológicas y los efectos adversos, que pueden persistir hasta nueve meses.

En la práctica, aunque persiste mucha incertidumbre sobre el lenacapavir, parece ser una opción de último recurso, una opción con un perfil de efectos adversos y con un método y una frecuencia de administración que difieren de las del fostemsavir.

Revisión de la literatura hasta el 17 de abril de 2023

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

1. Prescrire Editorial Staff “Ibalizumab - Trogarzo”. In multidrug-resistant HIV infection: a possible option when no optimised antiretroviral regimens are effective” *Prescrire Int* 2020; **29** (219): 229-232.
2. Prescrire Editorial Staff “Fostemsavir (Rukobia”) in multidrug-resistant HIV-1 infection. An option of last resort, with cardiac, cutaneous and muscular harms” *Prescrire Int* 2022; **31** (237): 120-121.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Sunlenca” 9 November 2022: 45 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Sunlenca. EMEA/H/C/005638/0000” 23 June 2022: 184 pages.
5. US FDA - CDER “Application number 215973Orig1s000 et 215974Orig1s000. Integrated review” 22 December 2022: 504 pages.
6. Segal-Maurer S et al. “Capsid inhibition with lenacapavir in multidrug-resistant HIV-1 infection” *N Engl J Med* 2022; **386** (19): 1793-1803.
7. European Commission “SmPC-Sunlenca” 17 August 2022.
8. US FDA “Full prescribing information-Sunlenca” December 2022.

Lorlatinib (Lorviqua) como tratamiento de primera línea para algunos cánceres de pulmón

(Lorlatinib [LORVIQUA] as first-line treatment for certain lung cancers)

Prescrire International, 2023; 32(254):290

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: cáncer de pulmón no microcítico, tirosina quinasa ALK, crizotinib, Xalkori, Lorviqua

Nada nuevo

Para los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico o inoperable cuyas células tumorales contengan una

forma alterada de la tirosina quinasa ALK, los inhibidores de esta tirosina quinasa autorizados como tratamiento de primera línea, como el crizotinib (Xalkori), no han demostrado que puedan alargar la supervivencia en comparación con otros citotóxicos. El lorlatinib (Lorviqua – Pfizer) es otro de estos inhibidores, que fue autorizado a finales de 2022 para tratar este problema [1,2].

Para estos pacientes, la evaluación clínica del lorlatinib se basa en un ensayo clínico aleatorizado que lo comparó con el crizotinib. Este estudio, que incluyó a 296 pacientes, se ejecutó sin ningún enmascaramiento, a pesar de que habría sido fácil realizar un ensayo clínico de doble ciego. Según un análisis preliminar planeado en el protocolo, después de una mediana de seguimiento de 17 meses, el 15% de los pacientes en el grupo lorlatinib habían muerto, en comparación con el 19% en el grupo crizotinib (no fue una diferencia estadísticamente significativa). La progresión radiográfica de la enfermedad o la muerte (el criterio principal de valoración) ocurrieron en el 28% de los pacientes en el grupo lorlatinib, frente al 59% en el grupo crizotinib ($p < 0,0001$). El lorlatinib pareció reducir la aparición o la progresión de la metástasis cerebral que se podía medir con radiografías, pero no tuvo efectos demostrados sobre los problemas clínicos relacionados [1,2].

El perfil de efectos adversos de los inhibidores de la tirosina quinasa ALK consisten principalmente en trastornos

gastrointestinales, enfermedad pulmonar intersticial, lesión hepática, arritmia, hiperglucemia, pancreatitis, pérdida de visión, neuropatía periférica y mialgia. En este ensayo clínico, hubo un aumento de hiperlipidemia, edemas, aumento de peso, neuropatía periférica, anemia, trastornos cognitivos, trastornos del estado de ánimo y del habla, e hipertensión en el grupo lorlatinib, pero en el grupo crizotinib fueron más frecuentes los trastornos gastrointestinales, hepáticos o de la visión, fatiga y bradicardia. Se informaron eventos adversos graves con más frecuencia en el grupo lorlatinib: en el 34% de los pacientes frente al 27% en el grupo crizotinib [2,3].

Revisión de la literatura hasta el 11 de abril de 2023

1. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Lorviqua" 5 October 2022: 27 pages.
2. EMA - CHMP "Public assessment report for Lorviqua. EMEA/H/C/004646/II/0015" 16 December 2021: 120 pages.
3. "Inhibiteurs de l'ALK: crizotinib, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.

Nirsevimab (Beyfortus) para prevenir la infección por VRS en lactantes

(Nirsevimab [Beyfortus] to prevent RSV infection in infants)

Prescrire International, 2023;32(254):287

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: palivizumab, virus respiratorio sincicial, anticuerpo dirigido contra la proteína VRS-F, ensayo Medley, ensayo Melody

Para niños en riesgo de padecer la enfermedad grave: es más conveniente que el palivizumab

Puede ser de ayuda

Los datos de un ensayo clínico controlado con placebo y de un ensayo clínico que lo comparó con el palivizumab y aportó evidencia de baja calidad en prematuros menores de seis meses y niños con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita parecen indicar que el nirsevimab es similar al palivizumab en eficacia y efectos adversos. Dado que la enfermedad grave por el Virus Respiratorio Sincicial (VRS) es poco frecuente en los recién nacidos a término sanos, el beneficio del nirsevimab para esta población es menos claro, aunque redujo el riesgo de infección sintomática grave y hospitalización en un ensayo clínico. El uso del nirsevimab es más conveniente que el del palivizumab, ya que el tratamiento consiste en una sola inyección y se comercializa en una forma lista para usar.

BEYFORTUS - **nirsevimab** en solución para inyección intramuscular

• **50 mg** de nirsevimab en 0,5 ml de solución o **100 mg** en 1 ml de solución

AstraZeneca

■ **Antiviral; anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína VRS F**

■ **Indicación:** "prevención de la infección de las vías respiratorias bajas por el Virus Respiratorio Sincicial (VRS) en recién nacidos y lactantes durante su primera temporada del VRS". [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** se administra en una única dosis antes del comienzo de la temporada del VRS, o al nacer si ocurre durante la temporada de VRS:

– 50 mg para los lactantes que pesen menos de 5 kg;

– 100 mg para los lactantes que pesen 5 kg o más.

■ **Condiciones de conservación:** "Conservar en nevera (2 °C a 8 °C)". Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Comparar antes de decidir

Breve resumen de la infección por Virus Respiratorio Sincicial

En los lactantes, el VRS es una causa frecuente de infecciones respiratorias y es responsable de la mayoría de los casos de bronquiolitis y neumonía. En las zonas templadas del hemisferio norte, las infecciones por VRS suelen ocurrir durante los brotes estacionales entre noviembre y marzo. La mayoría de los casos se resuelven sin tratamiento en un promedio de entre 8 y 15 días. En los nacidos a término sanos es poco frecuente que sea grave, aunque en el 1% al 2% de los casos de bronquiolitis se requiere hospitalización, sobre todo durante el primer año de vida. Las tasas de hospitalización son mucho más altas en los lactantes con factores de riesgo para padecer la enfermedad por VRS grave, sobre todo en los nacidos antes de la semana 35 de gestación o los que tienen enfermedad pulmonar crónica o una cardiopatía congénita. En ocasiones, durante la hospitalización hay que utilizar un tratamiento invasivo, como la intubación o la respiración asistida [1-4].

Prevención de la infección por VRS: palivizumab para algunos lactantes en riesgo de padecer enfermedad grave por VRS. Dado que el virus es ubicuo y muy transmisible, las medidas preventivas, como la higiene de manos, la lactancia y la reducción de la exposición al VRS y al humo del tabaco parecen ser poco eficaces contra el virus. Aun así, para limitar la transmisión del virus, las guías de la práctica clínica recomiendan lavarse las manos, limpiar los juguetes que se compartan y aislar a los lactantes infectados [3,5].

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige contra la proteína de fusión del VRS (proteína F). Inhibe el paso esencial de fusión de membrana mediante el cual el virus ingresa en la célula huésped. En 1999, fue el primer fármaco autorizado en Europa para prevenir la infección por VRS, pero su uso se restringió a algunos lactantes con mayor riesgo de padecer la enfermedad grave. Para este problema, dos ensayos clínicos controlados con placebo mostraron que el palivizumab reduce el riesgo de hospitalización por infección por VRS: aproximadamente un 5%, frente al 10% con el placebo (diferencias estadísticamente significativas). No se ha demostrado que reduzca la mortalidad. Según estos datos y los aportados por estudios epidemiológicos, los lactantes que parecen beneficiarse más del palivizumab son los prematuros nacidos antes de la semana 32 de gestación, menores de seis meses de edad y que nacieron con una displasia broncopulmonar; los menores de dos años con enfermedad pulmonar crónica; y los niños que padecen una cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. Se administra una vez por mes mediante una inyección intramuscular durante la temporada de VRS [1,3,4,6].

¿Qué hay de nuevo?

Otro anticuerpo dirigido contra la proteína VRS F, pero que se elimina más lentamente

El nirsevimab es otro anticuerpo monoclonal que se dirige contra la proteína VRS F. Su estructura se ha alterado para prolongar su semivida de eliminación plasmática [1].

El nirsevimab se ha autorizado en la UE para prevenir la infección por VRS en recién nacidos y lactantes poco antes o durante su exposición a la primera temporada de VRS, incluyendo a los que no tienen factores de riesgo para padecer la enfermedad grave [1].

Para este problema, ¿reduce el nirsevimab el riesgo de padecer la enfermedad por VRS grave, la necesidad de hospitalización o de respiración asistida o la mortalidad en comparación con el palivizumab en lactantes con factores de riesgo, o en comparación con un placebo en lactantes sanos nacidos a término? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

¿Es eficaz?

Menos hospitalizaciones, pero no se demostró reducir la mortalidad

La eficacia del nirsevimab para prevenir la infección por VRS se evaluó principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo que tuvieron protocolos similares: el ensayo clínico Melody, que incluyó a lactantes sanos nacidos a término, y el ensayo clínico Study 3, que incluyó a lactantes que habían sido prematuros, nacidos entre la semana 29 y 35 de gestación, sin otros factores de riesgo [1,7-10].

El ensayo clínico aleatorizado de doble ciego que comparó al nirsevimab con el palivizumab (ensayo clínico Medley) incluyó a lactantes que habían sido prematuros (nacidos antes de la semana 36 de gestación) o a lactantes con enfermedad pulmonar por prematuridad o cardiopatía congénita. El objetivo principal de este ensayo clínico fue evaluar los efectos adversos del

nirsevimab. La evaluación de su eficacia fue un objetivo secundario, y se informó sin un análisis estadístico [1].

Lactantes sin factores de riesgo: menos hospitalizaciones. El ensayo clínico Melody incluyó a 3012 lactantes sanos, nacidos durante o después de la semana 35 de gestación. En el momento de su inscripción, aproximadamente un 59% de los lactantes tenían tres meses o menos, y el 9% era mayor de seis meses. Antes de su primera exposición a la temporada de VRS, estos lactantes habían recibido una única inyección de nirsevimab (50 mg o 100 mg, dependiendo de su peso) o un placebo [1,7,8].

El criterio principal de valoración fue la proporción de lactantes que presentaban una infección por VRS sintomática grave durante los cinco meses posteriores a la inyección. El 1,2% de los lactantes en el grupo nirsevimab padeció dicha infección, frente al 5,4% en el grupo placebo. Se notificaron infecciones de las vías respiratorias bajas por cualquier causa en el 8,5% de los lactantes, frente al 14%. Ambas diferencias son estadísticamente significativas [1,7,8].

La hospitalización por infección por VRS se notificó en el 0,4% de los lactantes en el grupo nirsevimab, frente al 2% en el grupo placebo. La hospitalización por infección de las vías respiratorias bajas por cualquier causa se notificó en el 2,2% frente al 3,7%. Estas diferencias también son estadísticamente significativas [1,7,8].

Prematuros sanos, nacidos entre las semanas 29 y 35 de gestación: también hubo menos hospitalizaciones. El ensayo clínico Study 3 incluyó a 1453 lactantes con buena salud, pero que habían nacido prematuramente entre las semanas 29 y 35 de gestación. No tenían antecedentes de displasia broncopulmonar ni presentaban cardiopatías congénitas complejas o enfermedad pulmonar crónica. En el momento de la inscripción, el 86% de los lactantes tenían seis meses o menos. Antes de su primera exposición a la temporada de VRS, recibieron una única inyección de 50 mg de nirsevimab (sin importar su peso) o un placebo [1,9].

Durante los cinco meses posteriores a la inyección, el 2,6% de los lactantes en el grupo nirsevimab padeció una infección por VRS sintomática grave, frente al 9,5% en el grupo placebo ($p<0,001$). El 20% padeció una infección de las vías respiratorias bajas por cualquier causa, frente al 26% en el grupo placebo (una diferencia estadísticamente significativa) [1,9].

La hospitalización por la infección por VRS se notificó en el 0,8% de los lactantes en el grupo nirsevimab, frente al 4,1% en el grupo placebo ($p<0,001$). Se notificaron hospitalizaciones debido a problemas respiratorios por cualquier causa en el 5,5% frente al 9,5% (una diferencia estadísticamente significativa). Ninguno de los lactantes en el grupo nirsevimab requirió respiración asistida, frente al 2,2% en el grupo placebo (no se hizo un análisis estadístico) (a) [1,9].

Lactantes con riesgo de padecer enfermedad grave por VRS: eficacia similar a la del palivizumab. El ensayo clínico Medley que comparó al nirsevimab con el palivizumab incluyó a 925 lactantes con un riesgo mayor de padecer la enfermedad grave por VRS, ya sea porque habían sido prematuros (antes de la semana 36 de gestación), que fue el caso de dos tercios de los

inscritos, o porque padecían enfermedad pulmonar crónica o una cardiopatía congénita (un tercio). El 22% de los lactantes habían nacido antes de la semana 29 de gestación. El 83% de los lactantes cuyo único factor de riesgo era el nacimiento prematuro tenían seis meses o menos. Recibieron una única inyección de nirsevimab (50 mg o 100 mg, dependiendo de su peso) o una inyección mensual de palivizumab (15 mg/kg) durante cinco meses [1].

Durante los cinco meses posteriores a la primera inyección, el 0,6% de los lactantes en el grupo nirsevimab padeció una infección por VRS sintomática grave, frente al 1% en el grupo palivizumab. El 0,3% fue hospitalizado por la infección, frente al 0,6% en el grupo palivizumab, y el 0,3% de los pacientes en cada grupo necesitó respiración asistida [1]. Sin embargo, este ensayo no se diseñó para determinar si el nirsevimab es más eficaz que el palivizumab, y los resultados de estos criterios secundarios de valoración se notificaron sin un análisis estadístico.

No se demostró una reducción en la mortalidad. Los ensayos clínicos Melody, Study 3 y Medley no se diseñaron para evaluar la eficacia del nirsevimab para reducir la mortalidad. En general, 11 de los 3594 lactantes en los grupos nirsevimab de estos ensayos clínicos murieron (0,31%), frente a 3 de los 1487 lactantes en los grupos placebo (0,2%), frente a 1 de los 309 en el grupo palivizumab (0,32%) [1,8].

¿Qué daños provoca?

Los datos a corto plazo muestran efectos adversos similares a los del palivizumab

Dado que el nirsevimab tiene el mismo mecanismo de acción que el palivizumab, es posible que sus perfiles de efectos adversos se superpongan. Los principales efectos adversos del palivizumab son los siguientes: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo disnea, cianosis, insuficiencia respiratoria aguda, erupciones, urticaria y reacciones anafilácticas poco frecuentes, pero en ocasiones mortales; reacciones locales (incluyendo eritema, edema, hematomas); fiebre; convulsiones; y trombocitopenia. También se han notificado casos de asma y de trastornos psiquiátricos, como nerviosismo y agresividad [1,4,6,11].

La evaluación de los efectos adversos del nirsevimab se basó principalmente en los datos obtenidos en los ensayos clínicos Melody, Study 3 y Medley, con un seguimiento máximo de aproximadamente un año [1].

Reacciones de hipersensibilidad. En los dos ensayos clínicos controlados con placebo se notificaron reacciones de hipersensibilidad cutáneas generalizadas en el 15% de los pacientes en los grupos nirsevimab, frente al 14% en los grupos placebo, con reacciones cutáneas acompañadas de síntomas sistémicos que se informaron en el 9,7% frente al 8,8%, respectivamente, y acompañadas de fiebre en el 0,2% frente al 0,1% [1,12].

En el ensayo clínico que comparó al nirsevimab con el palivizumab, se notificaron reacciones cutáneas en el 18% de los pacientes en el grupo nirsevimab, frente al 15% en el grupo palivizumab, y se informaron reacciones de hipersensibilidad en el 18% frente al 14% [1].

Reacciones en el lugar de la inyección. Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, induración y edema, en el 0,4% de los pacientes en los grupos nirsevimab, frente a ningún caso en los grupos placebo [1,12].

Trombocitopenia. En los dos ensayos clínicos controlados con placebo, se notificó trombocitopenia en el 1% de los pacientes en los grupos nirsevimab, frente al 0,5% con un placebo. En el ensayo clínico que lo comparó con el palivizumab, se notificó en el 0,8% de los pacientes en el grupo nirsevimab, frente al 0,3% en el grupo palivizumab [1].

Facilidad de uso

Es más conveniente que el palivizumab

Beyfortus se comercializa en jeringas precargadas listas para usar, y el tratamiento consiste en una única dosis que se administra antes o durante la primera exposición del lactante al VRS. Por lo tanto, su uso es más conveniente que el del Synagis (palivizumab), que se inyecta una vez al mes durante toda la temporada del VRS, y las dosis se deben preparar manualmente [6,12].

En la práctica

Para los lactantes en riesgo de padecer la enfermedad por VRS grave, el nirsevimab parece ser similar al palivizumab en eficacia y efectos adversos. Sin embargo, el uso del nirsevimab es más conveniente, ya que se inyecta una sola vez y está disponible en una forma lista para usar.

Para los lactantes sanos nacidos a término, el nirsevimab parece reducir la incidencia de la infección por VRS sintomática grave y la tasa de hospitalizaciones en comparación con un placebo, incluyendo a las provocadas por cualquier causa. Ya que la enfermedad por VRS grave es rara en esta población, el beneficio del nirsevimab para estos lactantes es más incierto.

***a-** El ensayo clínico sin enmascaramiento Harmonie evaluó una única inyección de nirsevimab en comparación con ninguna inyección en 8058 lactantes menores de 12 meses, nacidos durante o después de la semana 29 de gestación. Estos lactantes no tenían ninguno de los factores de riesgo que los harían idóneos para recibir palivizumab. Según los datos limitados que se presentaron en una conferencia, el 0,3% de los lactantes en el grupo nirsevimab fueron hospitalizados por infección por VRS durante su primera temporada, frente al 1,5% en el grupo control ($p<0,001$) [refs. 13-15].*

Revisión producida de manera colectiva por el equipo editorial: sin conflictos de interés

Revisión bibliográfica y metodología

Nuestra revisión bibliográfica se basó en el monitoreo prospectivo continuo de las publicaciones internacionales más importantes y de los boletines que son miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB); se realizó en la biblioteca de Prescrire y mediante la consulta sistemática de los sitios web de la EMA y de la FDA hasta el 10 de julio de 2023.

También investigamos en la base de datos Embase (1980-semana 24 de 2023), Medline (1950-19 de junio de 2023), la biblioteca Cochrane (CDSR: 2023, número 6; Central: 2023, número 6) y

Reprotox, y consultamos los sitios web de NICE y el registro de ensayos clínicos en ClinicalTrials.gov hasta el 20 de junio de 2023.

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

En respuesta a nuestra solicitud de información, Sanofi Pasteur, la empresa que representa a AstraZeneca en Francia, nos proveyó material publicado, documentos administrativos, elementos relacionados con el empaquetado e información sobre las condiciones que rigen el acceso a su producto en Francia.

1. EMA - CHMP "Public assessment report for Beyfortus. EMEA/H/C/005304/0000" 15 September 2022: 138 pages.
2. Prescrire Rédaction "Bronchiolite chez un nourrisson" Premiers Choix Prescrire, last updated July 2022: 5 pages.
3. Piedimonte G and Anderson M "Respiratory syncytial virus infection" *BMJ Best Practice* 24 November 2022: 66 pages.
4. Prescrire Editorial Staff "Palivizumab: moderate reduction in hospitalisation rate" *Prescrire Int* 2004; **13** (74): 213-216.
5. Prescrire Editorial Staff "Palivizumab in prevention of bronchiolitis: modest efficacy in some infants" *Prescrire Int* 2000; **9** (50): 171-174.
6. European Commission "SmPC-Synagis" 5 August 2022.

7. Hammitt LL et al. "Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants" *N Engl J Med* 2022; **386** (9): 837-846 + supplementary appendix: 39 pages + protocol: 250 pages.
8. Muller WJ et al. "Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants" *N Engl J Med* 2023; **288** (16): 1533-1534 + supplementary appendix: 40 pages + protocol: 250 pages.
9. Griffin MP et al. "Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants" *N Engl J Med* 2020; **383** (5): 415-425 + supplementary appendix: 65 pages + protocol: 193 pages.
10. Domachowski J et al. "Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity" *N Engl J Med* 2022; **386** (9): 892-894.
11. Prescrire Editorial Staff "Psychiatric adverse effects: also in children" *Prescrire Int* 2021; **30** (227): 159.
12. European Commission "SmPC-Beyfortus" 23 June 2023.
13. HAS - Commission de la Transparence "Avis Beyfortus" 19 July 2023: 49 pages.
14. Drysdale S et al. "Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE Phase 3b trial". 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases 2023: 123.
15. AstraZeneca "New Beyfortus data reinforce efficacy against infant RSV hospitalisations" 12 May 2023: 6 pages.

Nivolumab (Opdivo) como tratamiento adyuvante para ciertos carcinomas uroteliales con alto riesgo de recurrencia

Prescrire International 2023; 32 (253): 266

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: inhibidor del punto de control inmunitario, cáncer de vejiga, trastornos autoinmunes

Nada Nuevo

Según un análisis provisional de un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego controlado con placebo con 709 pacientes, el uso de nivolumab tras una intervención quirúrgica redujo la incidencia de recurrencia, pero sin un aumento demostrado de la supervivencia y con efectos adversos graves, en ocasiones mortales.

Opdivo - nivolumab en concentrado para solución para infusión intravenosa

Bristol-Myers Squibb

■ Inmunoestimulante; inhibidor del punto de control inmunitario (PD-1)

■ Nueva indicación: "como monoterapia (...) para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, que presentan alto riesgo de recurrencia tras someterse a una resección radical". [Procedimiento centralizado de la UE] Dosis: 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas, durante un máximo de 12 meses.

Para los pacientes con carcinoma urotelial no metastásico (a menudo cáncer de vejiga) que ha invadido el músculo de la pared vesical, el tratamiento de primera elección suele ser la resección quirúrgica de la vejiga [1, 2]. Además, la quimioterapia con citotóxicos, como el cisplatino, administrada antes de la cirugía (tratamiento neoadyuvante), reduce el riesgo de recurrencia y

aumenta la supervivencia de los pacientes a 5 años [1, 2]. La eficacia de la quimioterapia después de la cirugía (tratamiento adyuvante) para prolongar la supervivencia es incierta [2, 3].

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal inmunoestimulante que ya está autorizado en la Unión Europea para diversas indicaciones, entre ellas el carcinoma urotelial inoperable o metastásico, en pacientes que ya han recibido un compuesto a base de platino [1]. También se ha autorizado para el tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial que ha invadido el músculo de la pared de la vejiga, en pacientes con alto riesgo de recurrencia tras la cirugía. El riesgo elevado de recurrencia se determina principalmente en función de la invasión local y la diseminación a los ganglios linfáticos [3].

En esta situación, la evaluación clínica de nivolumab se basa en un ensayo aleatorizado de doble ciego controlado con placebo con 709 pacientes [1, 3-5]. Al momento de la inscripción, alrededor del 43% de los pacientes habían recibido quimioterapia neoadyuvante —incluyendo cisplatino—, y ninguno había recibido quimioterapia adyuvante. Para casi todos los pacientes, el intervalo entre la cirugía y la aleatorización fue de entre 1 y 4 meses. Se consideró que todos presentaban un alto riesgo de recurrencia [1, 3-5].

En un análisis provisional programado en el protocolo, 232 pacientes habían fallecido durante el ensayo, es decir, aproximadamente el 33%. Su distribución entre ambos grupos no se especificó en los informes encontrados en nuestra búsqueda bibliográfica [1,3-5].

La medida de resultado primaria fue una combinación de recurrencia (evaluada radiológicamente) o muerte [1, 3, 4]. Tras una mediana de seguimiento de unos 20 meses, se reportó uno de estos eventos (principalmente recurrencia) en el 48% de los pacientes del grupo de nivolumab, en comparación con el 57% del grupo placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recurrencia o la muerte fue de aproximadamente 21 meses en el grupo de nivolumab, en comparación con 11 meses en el grupo placebo ($p=0,0008$) (a). La eficacia de nivolumab en este criterio de valoración solo se observó en el subgrupo de 282 pacientes —establecido por una estratificación previa a la aleatorización—, en quienes se demostró que en al menos el 1% de sus células tumorales se expresaba el ligando PD-1 (PD-L1). Esto explica por qué la autorización de comercialización en Europa está restringida para dichos pacientes. La eficacia de nivolumab se observó en los pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante que incluía cisplatino, pero no en los demás (subgrupos establecidos antes de la aleatorización) [1, 3, 4].

El nivolumab conlleva el riesgo de numerosos efectos adversos, a veces graves, entre los que destacan los trastornos autoinmunes que afectan a numerosos órganos (pulmones, riñones, colon, corazón, tiroides, piel, ojos, etc.) [6]. En el ensayo descrito anteriormente no se notificaron efectos adversos que se desconocieran hasta la fecha [1]. Alrededor del 18% de los pacientes del grupo de nivolumab interrumpieron el tratamiento debido a un efecto adverso, en comparación con un

9% en el grupo placebo. Los investigadores atribuyeron la muerte de dos pacientes por neumonitis al nivolumab, mientras que en el grupo placebo no murió ninguno [1].

a. En un comunicado de prensa de febrero de 2023, Bristol-Myers Squibb publicó los resultados de este ensayo con una mediana de seguimiento de aproximadamente 36 meses. Este comunicado de prensa no incluía datos de mortalidad. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recurrencia o la muerte (supervivencia libre de enfermedad) fue similar a la que se indica en el artículo anterior (ref. 7).

Búsqueda bibliográfica hasta el 2 de mayo de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Bristol-Myers Squibb no nos proporcionó documentación sobre su producto.

1. EMA - CHMP "Public assessment report for Opdivo. EMEA/H/C/003985/II/0100" 24 February 2022: 133 pages.
2. NCCN "Bladder cancer. Version 2.2022" 20 May 2022: 128 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Opdivo" 12 October 2022: 24 pages.
4. Bajorin DF et al. "Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma" *N Engl J Med* 2021; **384** (22): 2102-2114 + supplementary appendix: 20 pages.
5. US FDA "Full prescribing information-Opdivo" February 2023.
6. Prescrire Rédaction "Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
7. Bristol Meyers Squibb "Adjuvant Opdivo (nivolumab) continues to provide significant, durable clinical benefits for patients with radically resected, high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma after three years in CheckMate -274 Trial" 17 February 2023: 7 pages.

PALFORZIA: medicamento basado en alérgenos del maní, engorroso, con riesgos graves y con beneficios a largo plazo desconocidos (PALFORZIA: A Burdensome Peanut-Allergen Drug With Serious Risks and Unknown Long-Term Benefits)

Worst Pills, Best Pills. Noviembre de 2023

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(1)

Tags: maní, cacahuates, alergia, palforzia, inmunoterapia oral de desensibilización, reacciones anafilácticas, anafilaxia, esofagitis eosinofílica, dieta libre de maní.

La alergia al maní afecta aproximadamente a un millón de niños estadounidenses, es una causa frecuente de reacciones anafilácticas (reacciones alérgicas sistémicas de cualquier gravedad) y anafilaxia (una reacción alérgica generalizada grave, repentina y potencialmente mortal) [1].

En enero de 2020, la FDA aprobó un polvo de proteína alérgica de maní (Palforzia) como inmunoterapia oral para la desensibilización de niños y adolescentes (de cuatro a 17 años) con diagnóstico confirmado de alergia a los cacahuates [2]. Este medicamento, el primero de su tipo, no cura la alergia al maní y se debe utilizar junto con una dieta estricta que excluya totalmente este fruto seco.

Palforzia es un medicamento en polvo que se vende en cápsulas de distintas dosis (utilizadas en las fases de iniciación y de ajuste del tratamiento) o en sobres (utilizados en la fase de mantenimiento del tratamiento) que sólo se deben abrir y consumir tras mezclarse con una pequeña cantidad de alimento blando (como un puré de frutas o yogur). Este medicamento pretende ayudar a aumentar la tolerancia a los cacahuates, lo que provocaría reacciones alérgicas menos graves en caso de exposición accidental. Palforzia no es un tratamiento para las

reacciones alérgicas y no debe tomarse durante una reacción alérgica. Además del tratamiento diario de por vida con Palforzia y la dieta estricta sin maní, las personas deben llevar consigo constantemente (y saber utilizar) epinefrina autoinyectable (Adrenaclick, Epipen, Epipen JR, Symjepi o sus genéricos) para el tratamiento de emergencia de las reacciones alérgicas.

Para reducir los riesgos de Palforzia, la FDA autorizó que el medicamento sólo estuviera disponible a través de una Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos, un programa restringido específico que requiere que los niños se inscriban en él e inicien el tratamiento con el medicamento en un centro de salud certificado por el programa, y que tenga acceso in situ a equipos y personal formado para tratar la anafilaxia. Palforzia también tiene una advertencia de caja negra (la advertencia más prominente requerida por la FDA) para la anafilaxia, la cual puede ser potencialmente mortal y puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia. El medicamento no se debe administrar a pacientes con asma no controlada.

El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen (Public Citizen's Health Research Group)* comprende la necesidad de nuevas terapias para la alergia al maní/cacahuete y la valentía de los niños y sus cuidadores para estar dispuestos a probar este nuevo medicamento y cumplir con sus requisitos de administración. Sin embargo, compartimos la opinión de otras

publicaciones independientes de revisión de medicamentos, como *Prescrire International*, de que el perfil general beneficio-riesgo de Palforzia es desfavorable [3]. Hemos designado Palforzia como medicamento de “No usar”.

Análisis de la evidencia de los ensayos clínicos

La evidencia de eficacia que se utilizó para respaldar la aprobación de Palforzia por la FDA consiste en un único ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que 496 niños y adolescentes con alergia al maní que no padecían asma grave persistente o no controlada recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado [4]. Entre los participantes, 372 recibieron Palforzia y los 124 restantes recibieron placebo. Tras un periodo inicial de aumento y ajuste de la dosis (de 20 a 40 semanas), los sujetos tratados con Palforzia recibieron una dosis diaria de mantenimiento de 300 miligramos (mg) del medicamento, el equivalente a un cacahuete, durante 24 a 28 semanas. Al final de este periodo, el 67% de los participantes tratados con Palforzia toleraron una prueba de provocación oral con una dosis única de 600 mg de proteína de cacahuete (el doble de la dosis diaria de mantenimiento de Palforzia) y presentaron sólo síntomas alérgicos leves, en comparación con el 4% de los sujetos tratados con placebo. Cabe destacar que los resultados de eficacia de este ensayo para los sujetos tratados con Palforzia que no llegaron a recibir el tratamiento de mantenimiento no están disponibles.

La evidencia de seguridad de los ensayos clínicos con Palforzia mostró que se produjeron reacciones alérgicas sistémicas relacionadas con el tratamiento en el 15,1% de los sujetos tratados con el medicamento (un 0,6% durante el aumento de la dosis inicial, el 8,7% durante el ajuste de la dosis y el 9,9% durante el mantenimiento) [5]. En el 1% de los sujetos tratados con Palforzia se notificó anafilaxia. Aunque su objetivo es reducir la gravedad de las reacciones alérgicas al maní, la evidencia de seguridad indica que las reacciones alérgicas sistémicas durante el tratamiento con este medicamento no disminuyen con el tiempo. En los ensayos clínicos, varios factores modificables (como hacer ejercicio o tomar un baño caliente) y no modificables (como la fatiga, la enfermedad, la menstruación o la falta de sueño), así como el incumplimiento del tratamiento diario, aumentaron el riesgo de reacciones alérgicas relacionadas con el tratamiento.

Otro riesgo de seguridad importante asociado a Palforzia es la esofagitis eosinofílica, un problema alérgico que sin tratamiento puede causar daños permanentes en el esófago [6]. En total, 12 de los 1.050 sujetos tratados con Palforzia en los estudios de seguridad tuvieron un diagnóstico de esofagitis eosinofílica confirmado por biopsia, en comparación con ninguno de los 292 sujetos tratados con placebo.

En general, al menos uno de cada cuatro sujetos que recibió Palforzia durante los ensayos clínicos experimentó alguno de los siguientes efectos adversos: dolor abdominal, náuseas, vómitos, irritación de garganta, urticaria o picor (incluso en la boca) [7].

En los ensayos clínicos que respaldan la eficacia de Palforzia, el 21,4% de los sujetos tratados con el medicamento interrumpieron el tratamiento, en su mayoría debido a efectos adversos, en comparación con sólo el 8% de los sujetos tratados con placebo [8]. Según el revisor médico de la FDA, “[n]o está claro si, en

caso de que estos sujetos hubieran optado por continuar en [el ensayo], se habría notificado una mayor tasa de reacciones adversas en el brazo que recibió el tratamiento”. Este revisor también advirtió que la durabilidad de la protección frente a la exposición accidental a los cacahuets tras interrumpir el Palforzia no se ha evaluado.

La única evidencia postcomercialización que la FDA exigió para Palforzia es un registro de embarazos [9]. Por el contrario, la EMA exigió datos a largo plazo de un ensayo en curso para evaluar el mantenimiento de la desensibilización de Palforzia en niños y vigilar los problemas de seguridad relacionados con la anafilaxia o las reacciones alérgicas sistémicas, la esofagitis eosinofílica, el posible rebote tras la interrupción del tratamiento y los efectos sobre las reacciones inmunomediadas a largo plazo [10].

Qué hacer

Según el tratamiento estándar, los niños alérgicos al maní deben seguir una dieta estricta libre de cacahuets [11]. Esta es la única forma de eliminar el riesgo de reacciones alérgicas. Hasta que haya más evidencia que demuestre que los beneficios de Palforzia son duraderos y a largo plazo y superan sus riesgos, es mejor evitar este medicamento engorroso y caro (el precio anual de lista [en EE UU] fue de alrededor US\$11.000 en 2020) [12].

Los niños con alergia al maní (o sus padres o cuidadores) deben llevar epinefrina autoinyectable en todo momento y estar preparados para inyectársela en el músculo superior del muslo en cuanto haya alguna preocupación por una reacción alérgica al cacahuete [13]. Inmediatamente después de la inyección, se debe buscar atención médica de urgencia hasta que los síntomas alérgicos se hayan resuelto por completo.

Los padres de bebés deben seguir las directrices del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (*National Institute for Allergy and Infectious Diseases*, NIAID), que recomiendan empezar a darles maní a partir de los cuatro o seis meses de edad, dependiendo de sus factores de riesgo (incluidos los antecedentes familiares y los signos de eccema), con el fin de prevenir el desarrollo de la alergia a los cacahuets [14,15]. En particular, si un niño tiene un alto riesgo de alergia a los cacahuets, estas directrices recomiendan realizar pruebas para detectar la alergia al maní, con una prueba cutánea o un análisis de sangre. Según los resultados, el médico puede recomendar una prueba inicial de alergia a cacahuets bajo observación médica.

Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA news release: FDA approves first drug for treatment of peanut allergy for children. January 31, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-treatment-peanut-allergy-children>. Accessed September 5, 2023.
2. Aimmune Therapeutics, Inc. Label: peanut (Arachis hypogaea) allergen powder (PALFORZIA). March 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=17f5be03-6705-4ac9-b8f3-bc4993ebc0eb&type=display>. Accessed September 5, 2023.
3. Peanut protein (PALFORZIA) for oral desensitisation. *Prescrire Int*. 2022;31(238):153-156.
4. Aimmune Therapeutics, Inc. Label: peanut (Arachis hypogaea) allergen powder (PALFORZIA). March 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=17f5be03-6705-4ac9-b8f3-bc4993ebc0eb&type=display>. Accessed September 5, 2023.

- [id=17f5be03-6705-4ac9-b8f3-bc4993ebc0eb&type=display](https://www.fda.gov/oc/ohrt/2020-09-05-01). Accessed September 5, 2023.
5. European Medicines Agency. European public assessment report: defatted powder of arachis hypogaea L. (Palforzia). October 15, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/palforzia-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed September 5, 2023.
 6. Aimmune Therapeutics, Inc. Label: peanut (Arachis hypogaea) allergen powder (PALFORZIA). March 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=17f5be03-6705-4ac9-b8f3-bc4993ebc0eb&type=display>. Accessed September 5, 2023.
 7. European Medicines Agency. European public assessment report: defatted powder of arachis hypogaea L. (Palforzia). October 15, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/palforzia-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed September 5, 2023.
 8. Food and Drug Administration. BLA clinical review memorandum for STN BLA 125696, peanut (arachis hypogaea) allergen powder (Palforzia). January 29, 2020. <https://www.fda.gov/media/135486/download?attachment>. Accessed September 5, 2023.
 9. Food and Drug Administration. Approval letter to Aimmune Therapeutics, Inc for STN BLA 125696, peanut (arachis hypogaea) allergen powder (Palforzia). January 31, 2020. <https://www.fda.gov/media/135486/download?attachment>. Accessed September 5, 2023.
 10. European Medicines Agency. European public assessment report: defatted powder of arachis hypogaea L. (Palforzia). October 15, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/palforzia-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed September 5, 2023.
 11. Peanut allergen powder (Palforzia). *Med Lett Drugs Ther.* 2020;62(1593):33-34.
 12. Guiao E, Ogurchak J. Clinical Insights: Palforzia is the first FDA-approved treatment of peanut allergy. *Pharmacy Times*. October 28, 2020. <https://www.pharmacytimes.com/view/clinical-insights-palforzia-is-the-first-fda-approved-treatment-of-peanut-allergy>. Accessed September 5, 2023.
 13. Highlights of the new guidelines for severe allergic reaction. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1366>. Accessed September 5, 2023.
 14. Togias A, Cooper SF, Acebal ML, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States. *JAAPA*. 2017;30(3):1-5.
 15. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1-S58.

Pembrolizumab (Keytruda) para tratar el cáncer de cuello uterino metastásico o después del fracaso del tratamiento
(Pembrolizumab [KEYTRUDA] in cervical cancer that has metastasised or after treatment failure)

Prescrire International 2023; 32 (254): 291

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: bevacizumab, ligando del receptor PD-1, inhibidor del VEGF, trastornos autoinmunes, anticuerpo inmunoestimulante

Ofrece una ventaja

En un ensayo clínico controlado con placebo, después de una mediana de seguimiento de aproximadamente tres años, el pembrolizumab como complemento de la quimioterapia (con o sin bevacizumab) alargó la mediana de la supervivencia en aproximadamente un año en las pacientes cuyos tumores expresaban el ligando del receptor PD-1, aunque a expensas de un aumento en la frecuencia de eventos adversos graves.

KEYTRUDA - **pembrolizumab** en concentrado para solución para infusión intravenosa
MSD

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

■ **Nueva indicación:** “en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab (...) para tratar el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con una CPS $\geq$ 1”. [procedimiento centralizado UE]

El tratamiento de las pacientes con cáncer de cuello uterino se basa principalmente en la resección quirúrgica y la radioterapia. Si el tratamiento inicial fracasa o el tumor metastatiza, se suele ofrecer quimioterapia citotóxica que incluye un compuesto de platino y un taxano, a veces con bevacizumab (un inhibidor del VEGF). En un ensayo clínico, añadir bevacizumab alargó la mediana de la supervivencia en varios meses, aunque a expensas de efectos adversos a menudo graves y, en ocasiones, mortales.

Para este problema, también se puede considerar la opción de ofrecer cuidados paliativos apropiados [1-3].

El pembrolizumab —que ya está autorizado para tratar varios cánceres— es un anticuerpo inmunoestimulante que se dirige contra el receptor PD-1. Ahora se lo ha autorizado para tratar a pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico o después de que haya fracasado el tratamiento, como complemento de la quimioterapia con o sin bevacizumab [4].

Se redujo la mortalidad en aproximadamente un 10% después de un seguimiento de 1,5 años. La evaluación del pembrolizumab para tratar el cáncer de cuello uterino se basa en un ensayo clínico comparativo, aleatorizado y de doble ciego. Incluyó a 617 pacientes con un estado general de salud bueno, con una mediana de edad de 51 años. Las pacientes todavía no habían recibido quimioterapia para tratar el cáncer [1,2].

Este ensayo clínico comparó al pembrolizumab (200 mg cada tres semanas por un máximo de 35 ciclos) con un placebo, como complemento a la quimioterapia basada en un compuesto de platino junto con un taxano (6 ciclos o más si era necesario). El 63% de las pacientes también recibieron bevacizumab (dependiendo de la elección del investigador) [1]. En el 89% de las pacientes, la proporción de las células cancerosas y las células inmunitarias en el tumor que expresaban el ligando del receptor PD-1 (PD-L1) (la “puntuación positiva combinada”, o CPS por sus siglas en inglés) era del 1% o mayor. El protocolo del ensayo clínico se modificó varias veces, y se hicieron cambios al análisis estadístico propuesto originalmente, lo que debilita la calidad de la evidencia asociada a los resultados [1,2,5].

Después de una mediana de seguimiento de 17 meses, el 45% de las pacientes en el grupo pembrolizumab había muerto, frente al 56% en el grupo placebo ($p < 0,001$). Los datos que se presentaron en una conferencia confirmaron este beneficio después de una mediana de seguimiento de 39 meses, con una mediana de supervivencia de 26 meses en el grupo pembrolizumab frente a 17 meses en el grupo placebo ($p < 0,0001$) [6]. Para las pacientes cuya CPS era de al menos un 1%, los resultados fueron similares: 29 meses frente a 17 meses, respectivamente, después de una mediana de seguimiento de 39 meses [1,6].

Los resultados indican que el pembrolizumab es eficaz, sea que la quimioterapia incluya bevacizumab o no (un criterio de estratificación que se tomó en cuenta durante la aleatorización). En el análisis que se realizó después de una mediana de seguimiento de 17 meses con los datos de las pacientes con cáncer metastásico (aproximadamente un tercio de las pacientes) que tenían un CPS menor al 1% (un criterio que se tomó en cuenta durante la aleatorización), la mortalidad fue similar en los grupos pembrolizumab y placebo, aunque se desconoce si este factor estuvo relacionado con la falta de poder estadístico o con la falta de eficacia del pembrolizumab para tratar este problema [1].

Eventos adversos graves más frecuentes. El pembrolizumab acarrea un riesgo de numerosos efectos adversos, principalmente de trastornos autoinmunes que afectan a varios órganos [7].

En el ensayo clínico descrito arriba, hubo una incidencia más alta de eventos adversos graves en el grupo pembrolizumab (que se notificaron en alrededor del 50% de las pacientes, frente al 42% en el grupo placebo), y los eventos adversos que provocaron la

interrupción de al menos un fármaco (37% frente al 27%, respectivamente). Ocurrieron muertes relacionadas con un evento adverso en aproximadamente un 5% de las pacientes en ambos grupos [1].

Las señales de farmacovigilancia que involucran a la colangitis esclerosante y la mielitis hicieron que se añadieran estos efectos adversos al resumen europeo de las características del producto (RCP) del pembrolizumab [2,4].

Revisión de la literatura hasta el 9 de mayo de 2023

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

1. EMA - CHMP "Public assessment report for Keytruda. EMEA/H/C/003820/ II/0117" 24 March 2022: 148 pages.
2. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Keytruda" 14 September 2022: 30 pages.
3. Prescrire Editorial Staff "Bevacizumab in persistent, recurrent or metastatic cervical cancer. Prolongs survival by a few months, but highly toxic" *Prescrire Int* 2016; **25** (175): 233.
4. EMA "SmPC-Keytruda" 16 March 2023.
5. Colombo N et al. "Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer" *N Engl J Med* 2021; **385** (20): 1856-1867 + supplementary appen dix: 34 pages.
6. "Abstract Keynote-826: Final overall survival results from a randomized, double blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer" 2023 ASCO Annual Meeting.
7. Prescrire Rédaction "Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Pembrolizumab (Keytruda) en cáncer de mama triple negativo no metastásico antes y después de la cirugía (Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in non-metastatic triple-negative breast cancer before and after surgery)

Prescrire International 2023; 32 (253): 265

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: Inmunoestimulante, inhibidor del punto de control inmunitario, PD-1, cáncer de mama HER 2

Nada Nuevo

En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo con 1.173 pacientes mujeres, el pembrolizumab, añadido a la quimioterapia antes de la cirugía y continuado como monoterapia después de la cirugía, no aumentó la supervivencia. Redujo principalmente el riesgo de recurrencia, pero a costa de que aparecieran efectos adversos graves —a veces mortales—, con mayor frecuencia.

Keytruda - pembrolizumab en concentrado para solución para infusión intravenosa

MSD

■ Inmunoestimulante; inhibidor del punto de control inmunitario (PD-1).

■ Nueva indicación: "en combinación con la quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, y posteriormente continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante tras la cirugía (...) para el tratamiento de adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado, o en fase inicial, con alto riesgo de

recurrencia". [Procedimiento centralizado de la UE]

El cáncer de mama se denomina "triple negativo" cuando las células tumorales no expresan receptores hormonales de estrógenos ni de progesterona, ni sobreexpresan la proteína HER2. Este tipo de cáncer representa alrededor del 15% de los nuevos diagnósticos de cáncer de mama. Suelen ser cánceres de mal pronóstico, sobre todo si el tumor es grande o hay afectación de los ganglios linfáticos [1-3].

Si el cáncer de mama no ha hecho metástasis, el tratamiento estándar es la extirpación quirúrgica. A veces se recomienda la quimioterapia antes de la cirugía (tratamiento neoadyuvante) para reducir el tamaño del tumor, facilitar la cirugía y disminuir el riesgo de recurrencia. La radioterapia o la quimioterapia, solas o combinadas, se pueden utilizar después de la cirugía (tratamiento adyuvante) para prolongar la supervivencia o reducir el riesgo de recurrencia local y metástasis. Los pacientes con factores de mal pronóstico tienen mayor riesgo de recurrencia tras la cirugía [1, 2, 4, 5].

El pembrolizumab ya está autorizado para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama triple negativo

inoperable o metastásico, una situación en la que su valor es incierto dada la falta de datos sólidos sobre supervivencia y su oneroso perfil de efectos adversos. En la actualidad, también se ha autorizado como tratamiento neoadyuvante, y posteriormente adyuvante, para pacientes que padecen este tipo de cáncer en una etapa sin metastásis, pero con un alto riesgo de recurrencia [3, 6].

La evaluación de pembrolizumab en esta situación se basa en un ensayo clínico con 1.173 mujeres y un hombre, en buen estado general de salud y con una edad media de 49 años. Se aleatorizaron para recibir, a doble ciego, pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas) + quimioterapia como tratamiento neoadyuvante (8 ciclos) continuando con pembrolizumab tras la cirugía (hasta 9 ciclos), o placebo + quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, continuando con placebo tras la cirugía. Debido a que no se realizó una segunda aleatorización tras la cirugía, este ensayo no permite distinguir entre el efecto de pembrolizumab como tratamiento neoadyuvante o como tratamiento adyuvante [1, 2].

A los 3 años de seguimiento, aproximadamente el 12% de los pacientes de cada grupo había fallecido. Se observó una mayor mortalidad en el grupo de pembrolizumab durante los primeros 12 meses de tratamiento (2,8% en comparación con el 1,3% en el grupo placebo), principalmente relacionada con la progresión del cáncer determinada radiológicamente. En este ensayo clínico, la progresión del cáncer durante el tratamiento neoadyuvante no pareció tener un impacto significativo en la cirugía. Solo hubo un caso en que la progresión de la enfermedad llevo a que se descartara una intervención quirúrgica en una paciente del grupo de pembrolizumab, mientras que en el grupo de placebo no se observó en ningún paciente [1, 2].

La medida de resultado primaria en este ensayo fue una combinación de varios eventos, entre ellos: progresión del cáncer determinada radiológicamente, recurrencia del tumor local o a

distancia después de la cirugía, o muerte. Una proporción menor de pacientes experimentó uno de estos eventos en el grupo de pembrolizumab: 16% en comparación con 24% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa). La mayoría de los acontecimientos fueron recurrencias después de la cirugía [1, 2].

Este ensayo clínico no reveló efectos adversos que no se hubieran observado antes con el pembrolizumab, el cual conlleva principalmente un riesgo de trastornos autoinmunes que afectan a diversos órganos. En el grupo de pembrolizumab se produjeron más efectos adversos graves (notificados en el 44% de los pacientes en comparación con el 29% en el grupo placebo), más efectos adversos que provocaron la interrupción de al menos un medicamento (30% en comparación con el 15%, respectivamente) y más muertes causadas por un efecto adverso, según las conclusiones de los investigadores (0,9% en comparación con el 0,3%) [1, 4].

Búsqueda bibliográfica hasta el 9 de mayo de 2023

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

- 1- EMA - CHMP “Public assessment report for Keytruda. EMEA/H/C/003820/ II/0110” 22 April 2022: 138 pages.
- 2- HAS - Commission de la Transparence “Avis-Keytruda” 14 December 2022: 34 pages.
- 3- Prescrire Editorial Staff “Pembrolizumab (Keytruda®) in certain inoperable or metastatic triple-negative breast cancers” *Prescrire Int* 2023; 32 (244): 14.
- 4- Prescrire Rédaction “Patients ayant un cancer du sein” *Interactions Médica- menteuses Prescrire* 2023.
- 5- Prescrire Editorial Staff “Pertuzumab - Perjeta® after surgery for some breast cancers at high risk of recurrence” *Prescrire Int* 2019; 28 (210): 292.
- 6- EMA “SmPC-Keytruda” 16 March 2023.

Rimegepant (Vydura) para la migraña (*Rimegepant (vydura®) in migraine*)

Prescrire International 2023; 43 (477): 485-489

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: antagonista del receptor de péptido relacionado con el gen de la calcitonina, inhibidor de CGRP, jaqueca, dolor fuerte de cabeza, cefalea pulsátil, hepatotoxicidad, angioedema

Para tratar y prevenir los ataques; solo se lo comparó con un placebo

Nada nuevo

El rimegepant —un antagonista del receptor de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (inhibidor de CGRP)— de administración oral está autorizado para tratar y prevenir los ataques de migraña. Esta autorización se basa únicamente en ensayos clínicos controlados con placebo: no se lo comparó con otro fármaco. Según estos estudios, su eficacia pareció ser un poco superior a la de un placebo, pero conlleva un riesgo de reacciones de hipersensibilidad, trastornos gastrointestinales y, posiblemente, trastornos cardiovasculares y hepáticos. En la práctica, no se ha demostrado que el rimegepant represente un avance terapéutico, ya sea para el tratamiento o para la

prevención de los ataques. Cuando se considera un inhibidor del CGRP, el erenumab por vía subcutánea es la opción que se ha usado durante más tiempo.

VYDURA - rimegepant en liofilizados orales

• **75 mg** de rimegepant por liofilizado oral

Pfizer

■ **Antijaquecoso; antagonista del receptor CGRP**

■ **Indicación:** “tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos” y “tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que tengan al menos cuatro ataques por mes”.

[procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:**

- para tratar los ataques: 1 liofilizado una vez por día;
- para prevenir los ataques: 1 liofilizado cada dos días. Si ocurre un ataque durante el tratamiento preventivo, la dosis máxima es de 1 liofilizado por día. El liofilizado se debe poner encima o debajo de la lengua. Se desintegra en la boca, y se puede tomar sin líquidos.

Comparar antes de decidir

Breve descripción de la migraña. La migraña es un trastorno que se caracteriza por ataques recurrentes de cefalea que suelen durar entre 4 y 72 horas. Afecta a un porcentaje de entre un 12% y un 15% de los adultos, principalmente mujeres. La frecuencia de los ataques es diferente en cada paciente y puede variar durante el transcurso de su vida, pero suele ser de entre uno y cuatro por mes. Con el tiempo, la frecuencia tiende a disminuir. Por lo general, las cefaleas son unilaterales y el dolor es pulsante, y es habitual que se acompañen de otros síntomas, como náuseas, vómitos, fotofobia (sensibilidad excesiva a la luz) y fonofobia (sensibilidad excesiva a los sonidos). En aproximadamente un 20% de los pacientes, antes de las cefaleas se presentan síntomas neurológicos transitorios, usualmente sensoriales (por ejemplo, visuales o auditivos), que suelen durar menos de una hora: esto se denomina migraña con aura [1,2]. Por sí misma, la migraña no acarrea un riesgo de complicaciones neurológicas graves o de un aumento de la mortalidad. Sin embargo, los ataques muy frecuentes pueden ser limitantes y afectar significativamente la vida diaria [1,2].

Tratamiento y prevención de los ataques de migraña. En ocasiones, se puede reducir la frecuencia de los ataques con medidas no farmacológicas, especialmente si se identifican y evitan —tanto como sea posible— los factores desencadenantes, como las alteraciones del sueño, el estrés y el consumo de tabaco y alcohol [1].

Para tratar los ataques de migraña, el analgésico de elección es el paracetamol. Si no es suficientemente eficaz o no es apropiado, algunas alternativas son el ibuprofeno —un antiinflamatorio no esteroide (AINE)— o el naproxeno. El sumatriptán —un agonista de la serotonina y vasoconstrictor— o el naratriptán son opciones para los pacientes que padecen ataques graves que no se alivian con analgésicos inespecíficos [1,2].

Para prevenir los ataques de migraña, algunos medicamentos pueden aumentar el intervalo entre ellos, pero no los previenen completamente. El propranolol (un betabloqueante) es el fármaco de elección. Otras opciones son la amitriptilina (un antidepresivo tricíclico) o el ácido valproico (un antiepiléptico), que es teratogénico y fetotóxico, y se debe evitar en mujeres que están o que podrían quedar embarazadas. Para los pacientes que siguen padeciendo migrañas limitantes a pesar de recibir alguno de estos tratamientos, otra opción es el erenumab, un anticuerpo monoclonal que se dirige contra el receptor de CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina). El CGRP es un neuropéptido que modula las señales nocisensibles y tiene acción vasodilatadora. El erenumab se administra por vía subcutánea. En ensayos clínicos controlados con placebo, redujo el número de días con migraña en 1 o 2 por mes, en promedio, en los pacientes que inicialmente estaban padeciendo entre 8 y 18 días con migraña por mes [3,4].

¿Qué hay de nuevo?

Un inhibidor de CGRP que se administra por vía oral. El rimegepant es otro antagonista del receptor de CGRP con una estructura química completamente diferente a la de los anticuerpos monoclonales que estaban disponibles. Es el primero que se autoriza en la UE para ser administrado por vía oral, tanto para tratar como para prevenir los ataques de migraña [2].

Para este problema, ¿es el rimegepant más eficaz que los medicamentos de primera línea? Para prevenir los ataques, ¿ofrece alguna ventaja sobre otros inhibidores de CGRP inyectables, como el erenumab? ¿Cuáles son sus efectos adversos?

¿Es eficaz?

Apenas más eficaz que un placebo, tanto para el tratamiento como para la prevención de los ataques

La evaluación clínica del rimegepant —en la que se basa su permiso de comercialización para tratar la migraña— no incluyó ensayos clínicos que lo compararan con otro fármaco, aunque dicha comparación habría sido factible. La evaluación se basó en cuatro ensayos clínicos de doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo: tres investigaron el tratamiento de los ataques y uno la prevención. El uso de un placebo como comparador es éticamente inaceptable. Todos los pacientes inscritos eran adultos, con una edad promedio de 40 años, que habían padecido migraña durante aproximadamente 20 años. Alrededor del 85% eran mujeres [2,5-8].

Tratamiento de los ataques: el 20% de los pacientes experimentaron un alivio completo del dolor en las dos horas posteriores a la administración, frente a un 11% a 14% con el placebo.

Tres ensayos clínicos con protocolos similares incluyeron aproximadamente a 3500 pacientes, la mitad de los cuales padecían al menos cuatro ataques al mes. Se los aleatorizó para que recibieran rimegepant o un placebo en una única dosis durante un ataque. Si el dolor no se aliviaba o regresaba, no se les permitía tomar otro medicamento durante las dos horas posteriores a la administración de rimegepant o el placebo: este aspecto del protocolo enfatiza la falta de consideraciones éticas en el diseño de estos estudios. Después de un período de dos horas, se permitía que los pacientes tomaran un analgésico y, después de las 48 horas, un triptano [2].

La proporción de pacientes que experimentaron un alivio completo de la migraña dos horas después de tomar el medicamento o el placebo fue de aproximadamente un 20% en los grupos rimegepant, frente a un 11% a 14% (dependiendo del ensayo clínico) en los grupos placebo ($p < 0,05$). Durante las 24 horas posteriores a la administración, dependiendo del ensayo clínico, entre el 14% y el 20% de los pacientes en los grupos rimegepant usaron otro medicamento para aliviar el ataque, frente al 29% y el 37% en los grupos placebo ($p < 0,05$) [2,5].

Prevención de los ataques: menos de un día adicional libre de migraña al mes en comparación con un placebo.

Un ensayo clínico incluyó a 695 pacientes que padecían aproximadamente ocho días con migraña al mes. Se los aleatorizó para que recibieran rimegepant o un placebo cada dos días durante tres meses. Aproximadamente un 22% de los pacientes continuaron tomando el otro tratamiento preventivo de eficacia insuficiente que habían estado usando a la misma dosis durante al menos los tres meses previos al estudio (con la excepción de un inhibidor de CGRP). Este criterio se tomó en cuenta durante la aleatorización (estratificación). Si ocurría un ataque de migraña, se permitía que los pacientes continuaran recibiendo su tratamiento habitual, incluyendo un triptano, pero no podían tomar más rimegepant que lo planificado [2].

Durante el último mes del tratamiento, el número mensual de días con migraña en comparación con el inicial había descendido, en promedio, a 4,3 días en el grupo rimegepant frente a 3,5 días en el grupo placebo, es decir, una diferencia de menos de 1 día al mes ($p<0,01$). En el subgrupo de pacientes que tomaban otro medicamento preventivo, el rimegepant no demostró ser más eficaz que un placebo para este criterio principal de valoración [2].

Si se considera a todos los pacientes incluidos en el ensayo clínico, el 49% en el grupo rimegepant experimentaron una reducción de al menos un 50% en el número de días con migraña, frente al 41% en el grupo placebo ($p=0,044$, una diferencia estadísticamente significativa de acuerdo con el protocolo). No hubo diferencia entre los grupos respecto al número mensual de días en los que se usó otro medicamento para tratar un ataque (tratamiento de rescate): fue de aproximadamente cuatro días en ambos grupos [2].

¿Cuáles son sus daños?

Náuseas, reacciones de hipersensibilidad y posiblemente también trastornos cardiovasculares o hepáticos

Es probable que el perfil de efectos adversos del rimegepant se superponga con el de los anticuerpos monoclonales inhibidores de CGRP, como el erenumab. Incluye principalmente estreñimiento dependiente de la dosis (en algunos casos, grave), trastornos musculares y problemas relacionados con la vasoconstricción, como los trastornos cardiovasculares. El CGRP parece desempeñar diferentes funciones en el organismo, sobre todo en el flujo biliar, la cicatrización de heridas y el funcionamiento de las vías urinarias. Por lo tanto, algunos efectos adversos posibles incluyen pancreatitis, cálculos biliares, retraso de la cicatrización y trastornos de las vías urinarias, aunque no se observaron tales señales de seguridad durante la evaluación inicial [3,9].

Trastornos gastrointestinales. En los tres ensayos clínicos que lo evaluaron como tratamiento para la migraña, se notificaron náuseas en el 1,5% de los pacientes en los grupos rimegepant frente al 0,8% en los grupos placebo y, en el ensayo clínico para la prevención, en el 2,7% frente al 0,8%, respectivamente [2,5].

Se notificó colitis isquémica grave en un paciente que había recibido un promedio de 11 liofilizados orales de rimegepant al mes durante cuatro meses. Los investigadores consideraron que era posible que estuviera asociada al rimegepant [2,5].

Se notificó inercia colónica —en una paciente con antecedentes de estreñimiento— después de haber tomado 19 liofilizados orales de rimegepant en un período de 30 días. No se descartó la participación del fármaco en la aparición de este evento adverso [5].

Reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo

angioedema. En los ensayos clínicos, se notificaron varias reacciones de hipersensibilidad, incluyendo disnea, erupciones, eritemas faciales, urticaria e inflamación de la lengua. Un paciente presentó erupción cutánea y shock anafiláctico después de haber tomado una única dosis de rimegepant [2,5]. También se informaron reacciones de hipersensibilidad fuera del contexto de los ensayos clínicos —después de que se comenzara a

comercializar rimegepant en EE UU—, sobre todo angioedema, prurito, erupciones y urticaria [2].

Trastornos cardiovasculares: es necesario monitorear. En los ensayos clínicos, solo se informaron algunos casos de trastornos cardiovasculares, sin diferencias entre los grupos rimegepant y los grupos placebo. Sin embargo, los participantes inscritos tenían un riesgo cardiovascular bajo y la duración del seguimiento en los ensayos clínicos no fue suficiente para descartar este riesgo [2,5,7].

En un paciente tratado con rimegepant, se informó una exacerbación moderada del fenómeno de Raynaud que no ocasionó que se descontinuara el medicamento [5].

Al igual que sucede con los inhibidores de CGRP inyectables, se debería tomar en cuenta el riesgo de trastornos cardiovasculares asociados a la vasoconstricción, y se debería continuar el monitoreo durante todo el tratamiento con rimegepant [3,9].

¿Hepatotoxicidad? Se observó hepatotoxicidad durante el desarrollo clínico de otros inhibidores de CGRP orales [5]. En los ensayos clínicos controlados con placebo, no hubo casos de hepatotoxicidad que se atribuyeran al rimegepant. Se observaron niveles elevados de enzimas hepáticas, pero sin diferencia entre los grupos. En el ensayo clínico para la prevención, un paciente en el grupo rimegepant presentó un nivel elevado de alanina aminotransferasa (ALT): fue 10 veces superior al nivel normal. No se registraron casos similares en el grupo placebo [2,5].

Interacciones farmacológicas

Altas posibilidades de interacciones farmacocinéticas

In vitro, el rimegepant es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. También es un sustrato de la glicoproteína P y del transportador BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama). Por tanto, se pueden prever un gran número de interacciones farmacocinéticas entre el rimegepant y otros fármacos, por ejemplo:

- con un inhibidor de estas proteínas (provocando un aumento de los efectos adversos del rimegepant), como la claritromicina, el itraconazol o el jugo de pomelo en relación con CYP3A4, y la ciclosporina en relación con la glicoproteína P y la BCRP;
- con un inductor enzimático como la rifampicina o la hierba de San Juan (que provoca una reducción de la eficacia del rimegepant, seguida del rebote cuando se descontinúa el inductor) [9,10].

El uso simultáneo de rimegepant con otro fármaco que tenga acción vasoconstrictora aumentará este riesgo. Dado que el riesgo de vasoconstricción se suma si se combina rimegepant con un triptano, es lamentable que ni el resumen europeo de las características del producto (RCP) ni la información para la prescripción en EE UU contengan una advertencia específica al respecto [9-11].

¿Qué sucede si la paciente está embarazada?

Se debe evitar en mujeres que están o que podrían quedar embarazadas

En estudios con animales, se notificó disminución de la fertilidad, peso fetal bajo y retraso de la osificación con el rimegepant en dosis más altas a las que se usan como tratamiento [2,10].

El informe de la evaluación que se hizo público en EE UU describe 25 embarazos en pacientes que habían recibido al menos una dosis de rimegepant. De los 12 casos con desenlace conocido, 4 culminaron con un parto a término sin complicaciones y 8 se interrumpieron (5 abortos espontáneos y 3 abortos inducidos) [5]. Estos datos no son suficientes para determinar los posibles riesgos del rimegepant.

Se sugiere que el CGRP participa en la vascularización placentaria durante el embarazo. No se debería exponer al rimegepant a mujeres que están o que podrían quedar embarazadas [3,9].

Facilidad de uso

Liofilizados para tomar por vía oral

El rimegepant es un liofilizado que se toma por vía oral. Los liofilizados son sensibles a la humedad y se deben manipular con las manos secas después de retirar la lámina protectora de aluminio del blíster; no se debe hacer presión para que el liofilizado atraviese el aluminio [2,4,10]. El liofilizado no se debe almacenar fuera del blíster. Una vez retirado, se lo debe poner por encima o debajo de la lengua: se disuelve sin necesidad de tomar agua.

Para prevenir los ataques, la dosis es de un liofilizado cada dos días y, para tratar los ataques, un liofilizado por día. Dado que la dosis máxima es de un liofilizado por día, solo se puede tomar para tratar un ataque los días que no se toma para la prevención.

Evaluaciones en otros sitios

The Medical Letter (EE UU), un equipo independiente de la industria farmacéutica, analizó los datos de las evaluaciones clínicas del rimegepant. Según un fragmento de las conclusiones a las que llegaron, “el rimegepant, una pequeña molécula oral antagonista de los receptores del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), parece ser un poco más eficaz que el placebo para disminuir la cefalea asociada a la migraña” [12].

En la práctica

Un inhibidor de CGRP que se toma por vía oral: un poco más eficaz que un placebo, pero que no ha demostrado ser un avance terapéutico. A mediados de 2023, dado que no se dispone de una comparación directa con otros fármacos, el rimegepant no ha demostrado ofrecer una ventaja terapéutica para los pacientes con migraña, ya sea para tratar o para prevenir los ataques. Además, el rimegepant acarrea un riesgo de trastornos gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves, y aún se deben determinar sus efectos adversos a largo plazo, sobre todo los cardiovasculares y los hepáticos. También conlleva un riesgo de numerosas interacciones farmacocinéticas a diferencia de los inhibidores de CGRP inyectables que se usan como anticuerpos monoclonales.

Revisión producida de manera colectiva por el equipo editorial, sin conflictos de interés

Revisión bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en un escrutinio prospectivo continuo, hasta el 5 de mayo de 2023, de los contenidos de las publicaciones internacionales más importantes y de los boletines que son miembros de la Sociedad Internacional

de Boletines de Medicamentos (ISDB), en la biblioteca de *Prescrire*, y en la consulta sistemática de los sitios web de la EMA y de la FDA de EE UU.

También investigamos en la base de datos Embase (1980 - semana 14 de 2023), en Medline (1950 - 12 de abril de 2023), en la biblioteca Cochrane (CDSP: 2023, número 4; Central: 2023, número 4) y Reprotox. También consultamos, hasta el 13 de abril de 2023, los sitios web de NICE y del registro de ensayos clínicos “ClinicalTrials.gov”.

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

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

1. Prescrire Rédaction “Crise de migraine chez un adulte” *Premiers Choix Prescrire*, updated January 2022: 7 pages.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Vydura. EMEA/H/C/005725/ 0000” 24 February 2022: 135 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Galcanezumab - Emgality® and prevention of migraine attacks” *Prescrire Int* 2020; **29** (215): 120.
4. Prescrire Editorial Staff “Eptinezumab (Vyapti®) for prevention of migraine attacks” *Prescrire Int* 2023; **32** (250): 180.
5. US FDA - CDER “Application number 212728Orig1s000. Clinical review(s)” 26 March 2020: 120 pages.
6. Croop R et al. “Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial” *Lancet* 2019; **394** (10200): 737-745 + supplementary appendix: 82 pages.
7. Croop R et al. “Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial” *Lancet* 2021; **397** (10268): 51-60 + supplementary appendix: 97 pages.
8. Lipton RB et al. “Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine” *N Engl J Med* 2019; **381** (2): 142-149.
9. Prescrire Rédaction “Anti-CGRP: érénumab, etc.” + “Fiche P1a. Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450” *Interactions Médica menteuses Prescrire* 2023.
10. EMA “SmPC-Vydura” 20 March 2023.
11. US FDA “Full prescribing information-Nurtec” April 2022.
12. “Rimegepant (Nurtec ODT) for acute treatment of migraine” *Med Lett Drugs Ther* 2020; **62** (1597): 70-72.

Placebomania (Placebomania)

Prescrire International 2023; 43 (477): 231

Comparar un fármaco nuevo con un placebo se justifica cuando no existe un tratamiento de referencia. De otro modo, es una elección que no beneficia a los pacientes.

Quien participa en un ensayo clínico es ante todo un paciente, es decir, una persona que busca alivio para un problema médico y que debería recibir el mejor cuidado posible teniendo en cuenta el conocimiento disponible. Además, si no se lo compara con el tratamiento de referencia, es imposible demostrar si el nuevo tratamiento representa un avance terapéutico, y se priva a los pacientes y a los profesionales de la salud de datos comparativos

sólidos con los que informar y apoyar sus decisiones sobre el tratamiento.

El rimegepant (Vydura) y su autorización para tratar la migraña constituyen un nuevo ejemplo de esta situación. A pesar de que existen opciones bien establecidas para el tratamiento, la evaluación clínica de este nuevo fármaco se basó únicamente en ensayos clínicos controlados con placebo. La EMA misma recomienda que las farmacéuticas elijan un control para los antiplaquetarios debido al “gran efecto placebo”. Es un argumento sin méritos porque, en un ensayo clínico aleatorizado en el que se garantiza el doble enmascaramiento, es muy poco probable que el efecto placebo difiera mucho entre un grupo de pacientes y otro, y que sea responsable de que no se demuestre la superioridad de un fármaco con una comparación directa.

Al recomendar o aceptar estas comparaciones con un placebo, la EMA demuestra que asume su papel como regulador administrativo, pero sin priorizar el interés de los pacientes y la calidad de la atención. En pocas palabras, es un desperdicio, tanto para los pacientes que participaron en la evaluación del medicamento y los que terminaron tomándolo una vez que se empezó a comercializar como para los profesionales de la salud que deben elegir cómo tratar a los pacientes en cuestión.

DCI Denominación común internacional o Un nombre genérico de un medicamento

RAÍZ COMÚN

-gepant

Según la denominación común internacional (DCI) establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), las DCI de los antagonistas de los receptores del CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) terminan en la raíz común -gepant [1]. El CGRP es un neuropéptido con acción vasodilatadora, que parece estar particularmente vinculado con la aparición de las crisis de migraña. También parece ejercer un efecto protector sobre la mucosa gastrointestinal, y tiene un efecto sobre la

motilidad y la actividad secretora del colon [2].

Desde mediados de 2023, un medicamento cuya DCI termina en la raíz -gepant está autorizado en la Unión Europea para la prevención y el tratamiento de las crisis de migraña, por vía oral: el rimegepant (Vydura) (véase Prescrire Int n° 252). Otro medicamento, el atogepant, es objeto de una solicitud para que se le conceda el permiso europeo de comercialización, únicamente para la prevención de las crisis de migraña [3].

Además de estos medicamentos, los siguientes anticuerpos monoclonales anti-CGRP están autorizados para la prevención de las crisis de migraña y se administran, según el producto, mediante inyección subcutánea o infusión intravenosa: eptinezumab (Vyepti), erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy) y galcanezumab (Emgality) [2, 4].

Dado que actúan inhibiendo al CGRP, cabe esperar que el atogepant y el rimegepant compartan los efectos adversos de los inhibidores inyectables del CGRP, incluyendo estreñimiento según las dosis (que a veces es grave), trastornos cardiovasculares relacionados con la vasoconstricción (incluyendo crisis hipertensivas) y trastornos musculares. También es posible que los antagonistas de los receptores CGRP sean hepatotóxicos [2, 5].

Referencias

1. World Health Organization “The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (Stem Book 2018)”: 99.
2. “Anti-CGRP: érenumab, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
3. EMA “Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Minutes for the meeting on 27-30 March 2023” 19 May 2023: 120 pages.
4. “Eptinezumab (Vyepti®) for prevention of migraine attacks” Prescrire Int 2023; 32 (250):180.
5. US FDA - CDER “Application number 212728Orig1s000. Clinical review(s)” 26 March 2020: 120 pages.

Risperidona en inyecciones mensuales (Okedi) (Risperidone as monthly injections (OKEDI®))

Prescrire International 2023; 32 (252): 242

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: neuroléptico, tratamiento de la esquizofrenia, Risperdal

No es aceptable

Una evaluación clínica vergonzosa, no ética, que comparaba las inyecciones mensuales de risperidona con un placebo fue incapaz de demostrar si este tratamiento es al menos igual de eficaz que la risperidona por vía oral o que otro neuroléptico inyectable de liberación prolongada. Además, su presentación complica la reconstitución, lo que pone en riesgo a los pacientes.

OKEDI - risperidona en polvo y solvente para suspensión de liberación prolongada para inyección intramuscular

• 75 mg o 100 mg de risperidona por jeringa precargada Rovi

■ Neuroléptico

■ **Indicación:** “esquizofrenia en adultos en quienes se ha establecido tolerancia y la eficacia de la risperidona por vía oral”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** una inyección cada 28 días, en el músculo deltoides o el glúteo. Antes de iniciar la administración de risperidona en inyecciones mensuales, debe haber un periodo durante el cual se administra por vía oral para establecer “la tolerancia y la eficacia”, y ajustar la dosis. Para los pacientes que hayan “respondido” previamente a la risperidona y que estén “estabilizados” con risperidona por vía oral, no es necesario hacer un ajuste gradual de la dosis. Para los pacientes que están “estabilizados” con otro antipsicótico por vía oral, la duración del ajuste de dosis debería ser de al menos seis días. Para los pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con risperidona, la duración del periodo de ajuste de la dosis debería ser de al menos 14 días. Las inyecciones mensuales de 75 mg o 100 mg de risperidona de liberación prolongada mantienen la

exposición a un nivel similar que la *risperidona* por vía oral en dosis diarias de 3 mg o al menos 4 mg, respectivamente.

Cuando se considera un neuroléptico inyectable de liberación prolongada para un paciente con esquizofrenia, la paliperidona —el metabolito activo principal de la risperidona— es una de varias opciones posibles. Está disponible en inyecciones intramusculares (i. m.) que se administran cada tres o seis meses [1].

La risperidona para inyección i. m. cada dos semanas (Risperdal Consta) es menos conveniente: la concentración plasmática eficaz se logra solo después de tres semanas, por lo que al inicio del tratamiento hay que complementarla con un neuroléptico de liberación inmediata. Se debe conservar en nevera, y la suspensión se debe reconstituir antes de administrarla [2].

Ahora, la risperidona está autorizada en la UE en una formulación para inyecciones i. m. mensuales bajo la marca Okedi. Mientras que la risperidona del Risperdal Consta LP está en microesferas, Okedi contiene un polímero que se endurece cuando entra en contacto con fluidos corporales para formar un implante de risperidona [3,4].

La evaluación de la risperidona en inyecciones mensuales se basó principalmente en: datos farmacocinéticos, que demostraron que la exposición era similar después de empezar a tomar 3 mg o 4 mg diarios de risperidona por vía oral; y un ensayo clínico controlado con placebo en 438 adultos con esquizofrenia que experimentaban una exacerbación aguda. Como en este ensayo clínico no se comparó con un fármaco, no es posible determinar si este tratamiento ofrece alguna ventaja sobre otros neurolépticos inyectables de acción prolongada, o incluso si es mucho menos eficaz que la risperidona por vía oral o la risperidona inyectable que se administra cada dos semanas [3,5,6]. Además, la comparación con un placebo en pacientes que experimentan una exacerbación aguda es éticamente inaceptable.

Los efectos adversos de la risperidona en inyecciones mensuales fueron los esperados. Se notificaron reacciones en el lugar de la

inyección en aproximadamente un 9% de los pacientes en los grupos risperidona, frente al 6% en el grupo placebo [3].

El resumen de las características del producto (RCP) recomienda un período de tratamiento oral antes de comenzar con las inyecciones mensuales de risperidona. La duración mínima de este período (de 6 a 14 días, dependiendo del tratamiento previo) es demasiado corta para confirmar que la risperidona es eficaz y se tolera bien. Como mucho, se detectarían los efectos adversos que se presentan a muy corto plazo [3].

Los envases de Okedi contienen una jeringa de solvente y una jeringa de risperidona en polvo. Las jeringas se deben enroscar juntas; después, se debe hacer fuerza para introducir el solvente en la jeringa que contiene el polvo. Para asegurarse de que la suspensión de liberación prolongada sea uniforme, el RCP recomienda empujar los émbolos de las dos jeringas de manera alternativa durante aproximadamente un minuto, pero la velocidad es difícil de lograr: se debe presionar al menos 100 veces durante este intervalo (equivalente a dos presiones por segundo). La suspensión se debe inyectar inmediatamente para evitar que se pierda la homogeneidad. Si se reconstituye de manera incorrecta, la concentración plasmática máxima en las horas iniciales después de la inyección sería más alta que la esperada (sobredosis) y la exposición posterior, más baja (infradosis) [5].

Revisión de la literatura hasta el 10 de marzo de 2023

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

1. Prescrire Editorial Staff “Paliperidone as 6-monthly injections (Byanli®)” *Prescrire Int* 2023; **32** (249): 148-149.
2. Prescrire Rédaction “Risperidone injectable LP: extension des indications “en relais de tout neuroleptique oral” non justifiée” *Rev Prescrire* 2009; **29** (307): 341. 3- EMA - CHMP “Public assessment report for Okedi. EMEA/H/C/005406/0000” 16 December 2021: 100 pages.
3. ANSM “RCP-RisperdalConsta LP” 23 July 2021.
4. European Commission “SmPC + PIL-Okedi” 23 July 2022.
5. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Okedi” 7 December 2022: 28 pages.

Ruxolitinib en crema (Opzelura) para tratar el vitiligo (*Ruxolitinib cream (OPZELURA®)* in vitiligo)

Prescrire International 2023; 32 (254): 297

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: inmunosupresor, Jakavi, inhibidores de la JAK, Janus quinasa, piel despigmentada

• Mientras Prescrire prepara un análisis detallado de la evaluación de ruxolitinib en crema para tratar el vitiligo, este artículo provee información preliminar para los profesionales de la salud a quienes los pacientes afectados o sus cuidadores consultan sobre este tratamiento.

El ruxolitinib es un inmunosupresor de la clase de los inhibidores de la Janus quinasa (JAK) que está autorizado en la UE para el uso por vía oral bajo la marca comercial Jakavi. En abril de 2023, se lo autorizó en forma de crema para tratar el vitiligo “no segmentario” con afectación facial en adultos y adolescentes de 12 años y mayores, con la marca comercial Opzelura [1].

No hay un tratamiento de referencia. El vitiligo es una enfermedad autoinmune de causa desconocida que se caracteriza por la presencia de porciones de piel despigmentadas, que pueden ser localizadas o extendidas. Se estima que su prevalencia es de aproximadamente 0,1% a 2% en niños y adultos. El vitiligo no segmentario es la forma más común: afecta al 90% de los pacientes. Se caracteriza por la despigmentación bilateral, a menudo simétrica, de la piel del rostro, el tronco y las extremidades [2-4].

El vitiligo suele afectar la calidad de vida de forma considerable, debido a sus consecuencias estéticas. Cuando es localizado, el uso de cosméticos para ocultar las zonas despigmentadas suele ser suficiente. Para tratar este problema, se usan diferentes inmunosupresores tópicos fuera de indicación, como:

corticoesteroides, pimecrolimus, tacrolimus o calcipotriol, un derivado de la vitamina D. Se aplican sobre la piel para inducir la repigmentación, aunque su eficacia no ha sido demostrada. También se usa la fototerapia, sobre todo para las formas más extendidas [2-4].

Los pacientes con vitíligo deberían proteger la piel despigmentada usando prendas de vestir que la cubran o aplicándole protector solar para evitar los eritemas solares [2].

Un inhibidor de la Janus quinasa autorizado para el uso cutáneo. El ruxolitinib inhibe a las Janus quinasas (JAK), un conjunto de enzimas que participan en varios procesos, incluyendo ciertos fenómenos inflamatorios. En la UE, este medicamento se autorizó por primera vez como tratamiento oral para la mielofibrosis. Existen otros inhibidores de la JAK autorizados como tratamientos orales para la mielofibrosis o algunas enfermedades inflamatorias crónicas [5].

El ruxolitinib es el primer inhibidor de la JAK que se ha autorizado para uso cutáneo [1].

Las preguntas que se deben responder. Para determinar si el ruxolitinib en crema representa un avance terapéutico, su evaluación clínica debería responder las siguientes preguntas: en los pacientes con vitíligo, ¿es el ruxolitinib en crema más eficaz que el placebo para inducir la repigmentación de la piel o para reducir la superficie despigmentada? ¿La vida diaria de estos pacientes, se ve menos afectada por el vitíligo con o sin el uso de este tratamiento? ¿Hay un efecto de rebote cuando se discontinúa el tratamiento? ¿Cuáles son los efectos adversos del ruxolitinib cuando se aplica sobre la piel, en especial sobre una superficie extensa, y cuando su uso es prolongado o constante? ¿Son sus daños aceptables en vista de sus posibles beneficios?

Se lo evaluó en pacientes con no más del 10% de la superficie corporal afectada. El permiso de comercialización europeo del ruxolitinib se basa principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego que lo compararon con un excipiente en 674 pacientes con vitíligo que tenían porciones despigmentadas en el rostro y posiblemente en otras partes del cuerpo. En total, la superficie corporal afectada no superaba el 10%. El 11% de estos pacientes tenían entre 12 y 17 años. Cuando se las evaluó después de 24 semanas de tratamiento, las lesiones eran “mucho menos notorias” o “ya no eran visibles” en alrededor del 23% de los pacientes en el grupo ruxolitinib, frente a aproximadamente un 4% en el grupo placebo [1,3].

Se absorbe en el torrente sanguíneo: los efectos adversos sistémicos son previsibles. En ambos ensayos clínicos, el principal efecto adverso del ruxolitinib en crema fue el acné en el lugar de la aplicación, que se notificó en alrededor del 6% de los pacientes. El resumen europeo de las características del producto (RCP) también advierte que se informaron “cánceres de piel no melanoma (...), sobre todo carcinomas basocelulares”, sobre todo en pacientes con factores de riesgo (como fototerapia previa o cáncer de piel no melanoma previo) [1,3]. El ruxolitinib en crema también contiene diferentes excipientes (incluyendo parabenos y propilenglicol) que pueden provocar reacciones cutáneas locales (irritación, dermatitis de contacto) y reacciones alérgicas [1].

Los estudios han demostrado que, cuando se aplica sobre la piel el ruxolitinib, se absorbe en el torrente sanguíneo, sobre todo cuando se usa durante un período de varias semanas [1,3]. Por lo tanto, los efectos adversos sistémicos del ruxolitinib podrían ocurrir cuando se aplica la crema sobre la piel. En los ensayos clínicos, el riesgo de efectos adversos sistémicos se redujo probablemente por el hecho de que los pacientes inscritos tenían lesiones que no cubrían más del 10% de la superficie corporal y porque el tratamiento fue relativamente corto.

El perfil de efectos adversos conocidos del ruxolitinib oral es un inconveniente, e incluye: los efectos adversos que son comunes a todos los inmunosupresores, incluyendo disminución de la resistencia a las infecciones, reducción de la eficacia de las vacunas debido a que se reduce la producción de anticuerpos, y un riesgo de infección generalizada cuando se usan vacunas basadas en virus atenuados; aumento de la incidencia de cáncer; trombosis venosa y arterial, hipertensión; trastornos hematológicos, incluyendo trombocitopenia; y hemorragia, en particular intracraneal y digestiva [5,6].

En 2023, la EMA restringió el uso de los inhibidores de la JAK debido a sus efectos adversos, sobre todo por el riesgo de infecciones, eventos cardiovasculares y cáncer [5].

¿Qué sucede si la paciente está o pudiera quedar embarazada? El RCP de Opzelura indica que está contraindicado durante el embarazo. Se recomienda que las mujeres que pudieran quedar embarazadas utilicen anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y hasta cuatro semanas después de suspenderlo. Esta recomendación coincide con la semivida de eliminación que se menciona en el RCP (116 horas), ya que eliminar el 99% de un fármaco del organismo tarda siete semividas [1,7].

El RCP especifica que “*el ruxolitinib es embriotóxico y fetotóxico después de la administración oral*”. También indica que “*no se tienen datos sobre la absorción sistémica del ruxolitinib de uso tópico durante el embarazo*” y que “*también podría haber factores individuales (por ejemplo, barrera cutánea dañada, uso excesivo) que contribuyen a un aumento de la exposición sistémica*” [1]. En vista de esta información, se debería ejercer extrema precaución.

Referencias

1. European Commission “SmPC Opzelura” 19 April 2023.
2. “Pigmentation disorders (dermatological drugs and sunscreens - management of dermatological disorders)”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 7 June 2023: 3 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Opzelura. EMEA/H/C/005843/0000” 23 February 2023: 152 pages.
4. Grimes PE et al. “Vitiligo: pathogenesis, clinical features and diagnosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 7 June 2023: 45 pages.
5. “Janus kinase inhibitors: higher incidence of serious adverse effects and death than with TNF alpha inhibitors” *Prescrire Int* 2023; 32 (248): 131.
6. “Inhibiteurs de Janus kinases: ruxolitinib, etc.” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2023.
7. “How long should one wait after stopping a drug before starting a pregnancy? Key principles to help answer this question without relying solely on the SPC” *Prescrire Int* 2022; 31 (240): 211-212.

Ruxolitinib (Jakavi) para tratar la enfermedad del injerto contra huésped, después del fracaso de al menos un inmunosupresor
(*Ruxolitinib [JAKAVI] in graft-versus-host disease, after failure of at least one immunosuppressant*)

Prescrire International 2023; 32 (252): 233-234

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)**Tags:** inhibidor de la Janus quinasa, inhibidor de la JAK, injerto contra huésped**Nada nuevo**

En dos ensayos clínicos comparativos no cegados —uno para la enfermedad del injerto contra huésped aguda y otro para la forma crónica—, la evaluación del ruxolitinib mostró un alivio de los síntomas en aproximadamente un 25% más de pacientes que otros tratamientos que se usan habitualmente para tratar este problema. Sin embargo, los síntomas se resolvieron por completo solo en una minoría de los pacientes, y no se demostró que se redujera la mortalidad. En estos ensayos clínicos, alrededor de un 25% más de pacientes experimentaron efectos adversos con el ruxolitinib que con tratamientos convencionales. En la práctica, no existe evidencia de que el ruxolitinib represente un avance en el tratamiento de los pacientes.

JAKAVI - **ruxolitinib** en comprimidos• **5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg** de *ruxolitinib* por comprimido Novartis■ **Inmunosupresor; inhibidor de la Janus quinasa (JAK)**■ **Nueva indicación:** “*enfermedad del injerto contra huésped aguda (...) o crónica [en pacientes] que presentan una respuesta inadecuada a los corticoesteroides o a otros tratamientos sistémicos*” a partir de los 12 años. [procedimiento centralizado UE]■ **Dosis:** por lo general, 10 mg dos veces al día.

La enfermedad del injerto contra huésped es una complicación del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, un tratamiento de referencia para muchos trastornos hematológicos. Esta enfermedad ocurre cuando los linfocitos T del donante reaccionan a las células del receptor debido a las diferencias antigénicas entre el donante y el receptor. Históricamente, se definió como aguda si se presentaba en los 100 días posteriores al trasplante, y crónica si se presentaba posteriormente. Sin embargo, esta distinción ha sido cuestionada: se sugiere que ambas se pueden distinguir mejor según la naturaleza del daño tisular y las manifestaciones clínicas en lugar del momento en el que aparece [1,2]. La enfermedad del injerto contra huésped aumenta el riesgo de muerte y de complicaciones en quienes reciben un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas [2].

Una enfermedad grave, sobre todo en su forma aguda. La enfermedad del injerto contra huésped es grave en alrededor de un 15% a un 35% de los casos; en algunos casos, puede ser mortal. Afecta principalmente la piel, el tubo digestivo y el hígado.

La enfermedad del injerto contra huésped crónica suele aparecer después de la forma aguda, aunque también se puede presentar sin síntomas previos. Provoca trastornos de tipo autoinmune que afectan las mucosas de varios órganos (la boca, los ojos, los genitales), o los pulmones, las articulaciones o los músculos.

El tratamiento de referencia para ambas formas se basa en dosis altas de un corticoesteroide por vía oral, que se toma durante varios meses. A falta de ensayos clínicos comparativos, no existe un tratamiento consensuado cuando los corticoesteroides no son suficientemente eficaces. Las opciones principales son otros inmunosupresores (a menudo, fuera de indicación) [1-3].

Un inhibidor de la Janus quinasa. El ruxolitinib (Jakavi) inhibe a las Janus quinasas (JAK), un conjunto de proteínas que participan en la hematopoyesis y en algunos fenómenos inflamatorios. Tiene propiedades inmunosupresoras. En la UE, está autorizado para tratar a algunos pacientes con mielofibrosis o policitemia vera [4].

Ahora también se ha autorizado para tratar a pacientes a partir de los 12 años con enfermedad del injerto contra huésped aguda o crónica, después del fracaso de un corticoesteroide u otros tratamientos sistémicos, en particular de los inmunosupresores [3].

Enfermedad aguda: alivio de los síntomas en el corto plazo, sin reducción de la mortalidad. El ruxolitinib se evaluó para tratar este problema en un ensayo clínico con 309 pacientes (que incluyó a 9 adolescentes) con una forma aguda de la enfermedad del injerto contra huésped que se consideró de moderada a grave y se presentó, en promedio, 57 días después del trasplante. Todos los pacientes habían recibido un corticoesteroide, en la mayoría de los casos combinado con al menos otro inmunosupresor. Los documentos que identificamos no especificaban la proporción de pacientes que siguieron tomando estos medicamentos durante el ensayo clínico. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran ruxolitinib o “el mejor tratamiento disponible”, a elección del investigador. Existen varios factores que dificultan la interpretación de los resultados: el ensayo clínico no estaba enmascarado; casi un tercio de los pacientes en el grupo control recibieron ruxolitinib al final por la falta de “respuesta” a sus tratamientos asignados; y hubo una alta incidencia de desviaciones del protocolo (alrededor de un 86% de los pacientes en cada grupo), afectando sobre todo al criterio para evaluar la gravedad de la enfermedad al inicio y durante el estudio, el manejo de datos extraviados y el uso de sustancias prohibidas [3].

En un análisis que se realizó cuando se había dado seguimiento a todos los pacientes durante al menos seis meses, se observó una mortalidad similar en ambos grupos, de aproximadamente un 55%. Alrededor del 60% de los pacientes en cada grupo habían experimentado al menos uno de los eventos que se usaron para definir la supervivencia sin eventos, por ejemplo: el empeoramiento o la recurrencia de neoplasias malignas subyacentes, fallo del injerto o muerte [3]. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con una respuesta “completa” o “parcial” después de 28 días, basándose principalmente en criterios clínicos (a). Alrededor de un 62% de los pacientes en el grupo ruxolitinib tuvieron una de estas dos respuestas, frente al 39% en el otro grupo ($p < 0,0001$), y la mediana de la duración de la respuesta fue de aproximadamente

5,4 meses, frente a 3,4 meses. La respuesta fue completa en el 34% de los pacientes, frente al 19%. En alrededor de un 29% de los pacientes en el grupo ruxolitinib se presentó una forma crónica de la enfermedad del injerto contra huésped, frente al 19% en el otro grupo. Una proporción similar de pacientes en cada grupo logró reducir la dosis diaria de corticoesteroides por vía oral durante el ensayo clínico [3].

Enfermedad crónica: en alrededor de un 50% de los pacientes, se aliviaron los síntomas durante varios meses. Se ejecutó otro ensayo clínico que comparó al ruxolitinib con “el mejor tratamiento disponible” en 329 pacientes (incluyendo a 12 adolescentes) con enfermedad del injerto contra huésped crónica —que se consideró de moderada a grave— que, en promedio, se había presentado 13 meses después del trasplante. Los órganos que se afectaron con mayor frecuencia fueron la boca, los ojos y los pulmones. En todos los pacientes, el tratamiento con corticoesteroides —solos o en combinación con otros medicamentos— había fracasado [3].

Después de una mediana de seguimiento de 13 meses, alrededor de un 22% de los pacientes en cada grupo había muerto. La capacidad de este ensayo clínico para demostrar una diferencia dependiente del tratamiento en la mortalidad entre los grupos se redujo por el hecho de que el 37% de los pacientes en el grupo control con una respuesta clínica que se consideró inadecuada empezaron a usar ruxolitinib. La proporción de pacientes en quienes los síntomas se habían resuelto completamente (respuesta completa) o en quienes los síntomas que afectaban a un órgano habían mejorado y los que afectaban a otros órganos no habían empeorado (respuesta parcial) en la semana 24 (un criterio principal de valoración un poco diferente al del otro ensayo clínico) fue de aproximadamente un 50% en el grupo ruxolitinib, frente al 26% en el grupo control ($p < 0,0001$). La respuesta completa fue muy rara: 7% frente al 3%. El seguimiento fue demasiado corto para calcular la mediana de la duración de la respuesta en el grupo ruxolitinib, pero fue de seis meses en el grupo control. Alrededor de un 6% de los pacientes en cada grupo experimentó la recurrencia de la neoplasia maligna subyacente. No hubo diferencia entre los grupos en la proporción de los pacientes que lograron reducir la dosis diaria de corticoesteroides por vía oral durante el estudio [3].

Muchos efectos adversos, a veces graves. Los inhibidores de la JAK pueden provocar muchos efectos adversos que a veces son graves, como: infecciones y cánceres debido a sus efectos inmunosupresores, trombosis venosa y arterial, trastornos hematológicos, incluyendo trombocitopenia, hemorragia, trastornos neurológicos, trastornos musculares (incluyendo rabdomiólisis) y trastornos hepáticos. El ruxolitinib también puede causar hipertensión [4,5].

La proporción de pacientes que experimentaron un efecto adverso de cualquier gravedad —antes de que cualquiera de los pacientes en el grupo control empezara a tomar ruxolitinib— fue más alta en el grupo ruxolitinib en los dos ensayos clínicos descritos arriba: 52% frente al 29% en el ensayo clínico de la enfermedad aguda, y del 63% frente al 29% en la enfermedad crónica. Los efectos adversos fueron principalmente citopenias e infecciones. Durante su evaluación para tratar la enfermedad del injerto contra el huésped no se detectaron efectos adversos del ruxolitinib previamente desconocidos [3].

Notas

a- La respuesta completa se definió como la resolución total de los trastornos cutáneos, gastrointestinales y hepáticos. La respuesta parcial se definió como la reducción de la gravedad de la enfermedad en al menos un conjunto de estos trastornos sin que empeoraran los otros dos. Solo se tomaron en cuenta las respuestas que ocurrían sin la administración de tratamientos sistémicos adicionales (ref. 3).

Revisión de la literatura hasta el 7 de abril de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Novartis Pharma nos proveyó datos administrativos apropiados para lo que habíamos solicitado.

1. Prescrire Editorial Staff “What is graft-versus-host disease?” *Prescrire Int* 2018; 27 (191): 65.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Jakavi” 19 October 2022: 30 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Jakavi. EMEA/H/C/002464/II/0053” 24 March 2022: 177 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Ruxolitinib - Jakavi°. In myelofibrosis: only for patients with very troublesome splenomegaly” *Prescrire Int* 2019; 28 (205): 150-151.
5. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs de Janus kinases: ruxolitinib, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Semaglutida: un fármaco nuevo para tratar la obesidad (*Semaglutide: a new drug for the treatment of obesity*)

Lexchin J, Mintzes B

Drug and Therapeutics Bulletin 2023;61:182-188.

<https://dtb.bmj.com/content/61/12/182>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: Ozempic, Rybelsus, Wegovy, medicamentos para perder peso, NICE

Resumen

La semaglutida (▼Ozempic solución inyectable, ▼Rybelsus comprimidos - Novo Nordisk) inicialmente fue autorizada para el tratamiento de la diabetes tipo 2, como complemento de la dieta y el ejercicio. En 2021 y 2022, las agencias reguladoras de EE UU y Europa autorizaron la semaglutida (▼Wegovy solución inyectable-Novo Nordisk) para el tratamiento de personas obesas

o con sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

En los ensayos controlados aleatorizados, patrocinados por el fabricante, han mostrado una pérdida de casi el 12% del peso corporal durante 68 semanas; sin embargo, una vez suspendida la medicación, las personas recuperan la mayor parte del peso que tenían antes del tratamiento.

El uso de semaglutida es frecuente que se acompañe de efectos adversos de tipo gastrointestinal, y también se han notificado casos de pancreatitis, retinopatía diabética y reacciones alérgicas graves. El gran despliegue publicitario en los medios de comunicación social y en los medios tradicionales ha provocado un aumento de la demanda de semaglutida, lo que ha dado lugar a problemas de suministro de los distintos productos autorizados, incluyendo los utilizados para el tratamiento de la diabetes. En el Reino Unido, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha recomendado la semaglutida como opción para controlar el peso, con una duración máxima del tratamiento de 2 años. Se están realizando nuevos estudios para evaluar si la semaglutida aporta beneficios para la salud a más largo plazo.

Mensajes clave

La semaglutida se ha autorizado para tratar a los adultos con un índice de masa corporal (IMC) de al menos 30 kg/m², o un IMC de 27 kg/m² o mayor y al menos un problema de salud relacionado con el peso.

En los ensayos clínicos controlados con placebo que evaluaron su efecto sobre la pérdida de peso, los participantes que recibieron semaglutida durante un periodo de 68 semanas lograron una pérdida de casi el 12% de su peso corporal.

La recuperación de peso al interrumpir el tratamiento con semaglutida es frecuente.

La mayoría de los participantes en los ensayos eran blancos y mujeres.

Los efectos adversos muy comunes son cefalea, vómitos, diarrea, náuseas y estreñimiento. Los efectos adversos comunes incluyen reacciones en el lugar de la inyección, caída del cabello, dispepsia, flatulencia y mareos. Los efectos adversos poco comunes incluyen pancreatitis aguda y aumento de la frecuencia cardíaca.

Nota de Salud y Fármacos. Puede leer sobre los eventos adversos que ocasionan estos productos en el tracto intestinal en este artículo Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etminan M. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. JAMA. 2023;330(18):1795–1797. doi:10.1001/jama.2023.19574

También le puede interesar el informe elaborado por profesionales que trabajan en el gobierno vasco sobre el tratamiento de la obesidad. Fármacos para la Obesidad. Infac 2023; 31 (5)
https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/es_def/adjuntos/Boleti-n-INFAC_Vol_31_5_Obesidad.pdf

Mariana Caffaratti ha publicado un artículo “Uso inapropiado de semaglutida para el control del peso: ¿es una solución mágica?” en CIME (diciembre de 2023) en el que desarrolla los siguientes puntos

- La semaglutida (Wegovy®), ha sido aprobada para el tratamiento de la obesidad, junto con una dieta baja en calorías y una mayor actividad física. Los resultados de los estudios, de una duración de 15 meses, mostraron una reducción porcentual de peso del 6% al 12% a favor de semaglutida respecto a placebo.
- Tras 15 meses, la pérdida de peso se estabiliza y, al suspender el tratamiento, se recupera el peso. La mayor evidencia disponible sobre la semaglutida se encuentra en pacientes obesos con un IMC ≥ 30 kg/m².
- El NICE del Reino Unido, tras llegar a un acuerdo de reducción de precios por el alto costo de este medicamento, considera su uso en pacientes adultos con un IMC de al menos 35 kg/m² y lo restringe para su uso por los servicios especializados en control de peso.
- Mientras que CADTH de Canadá, ha desestimado su financiación. La popularidad de semaglutida ha aumentado por su promoción en redes sociales para la pérdida de peso por motivos estéticos en personas sin obesidad, es decir, fuera de las indicaciones aprobadas.
- La publicidad resalta los beneficios, pero no menciona el hecho de que la interrupción del tratamiento produce un aumento de peso; se omite que la semaglutida tiene una advertencia sobre el cáncer de tiroides y otros riesgos, como la pancreatitis aguda y la enfermedad de la vesícula biliar.
- Se desconoce el daño potencial que podrían causar los anuncios de semaglutida, cuando se la promociona como una solución cosmética rápida.
- El uso de este medicamento implica un tratamiento prolongado que, además de generar un gasto bastante considerable, es motivo de preocupación debido a que no se conocen datos sobre su seguridad a largo plazo.

Puede leer el artículo completo en este enlace

http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2023/12/Bolet%C3%ADn-CIME-FCQ-UNC_3.2023-issn.pdf

Somatrogón (Ngenla) para los trastornos del crecimiento (*Somatogon (NGENLA®) in growth disturbance*)

Prescrire International 2023; 32 (252): 241

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: análogo de la hormona de crecimiento, enanismo, factor de crecimiento insulinoide

Nada nuevo

El somatrogón es un análogo de la hormona del crecimiento que, al igual que la somatotropina, se inyecta una vez por semana en lugar de una vez por día. Un ensayo clínico comparativo mostró que ambos medicamentos lograban un aumento similar de la altura a los 12 meses. Por lo general, las inyecciones que

recibieron en el grupo somatrogón fueron más dolorosas, las reacciones de hipersensibilidad fueron más frecuentes y las concentraciones séricas del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF-1) a menudo fueron excesivas, por lo que surge la posibilidad de que el riesgo de cáncer sea mayor.

NGENLA - **somatrogón** en solución para inyección subcutánea
 • **24 mg** (en incrementos de 0,2-mg) o **60 mg** (en incrementos de 0,5-mg) de *somatrogón* por pluma multidosis precargada Pfizer

■ **Análogo de la hormona del crecimiento de acción prolongada**

■ **Indicación:** “niños y adolescentes, a partir de los tres años, con trastornos del crecimiento debido a una secreción

insuficiente de la hormona del crecimiento”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 0,66 mg por kg una vez por semana. “La dosis de somatrogón se puede ajustar de ser necesario, según la velocidad del crecimiento, las reacciones adversas, el peso y las concentraciones séricas del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF-1)”.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C, protegida de la luz. Después del primer uso, la pluma se puede usar durante 28 días, hasta cinco veces. No debe estar fuera de la nevera más de cuatro horas cada vez, y no se la debe exponer a temperaturas superiores a 32°C.

Tebentafusp (Kimmtrak) en el melanoma uveal metastásico (*Tebentafusp [KIMMTRAK] in metastatic uveal melanoma*) *Prescrire International* 2023; 32 (253): 257-259

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: antineoplásico inmunoestimulante, antígeno leucocitario humano HLA, síndrome de liberación de citocinas, melanocitos, embriotoxicidad

Según datos poco sólidos, la mediana de supervivencia se prolonga unos meses

Puede Resultar Útil

En un ensayo clínico comparativo realizado en 378 pacientes con melanoma uveal, en quienes también se expresaba el antígeno leucocitario humano HLA-A*02:01, el tebentafusp pareció prolongar la mediana de supervivencia a unos 6 meses, en comparación con otros fármacos antineoplásicos. Este resultado se vio comprometido por fallos en la evaluación, especialmente metodológicos. El tebentafusp produce efectos adversos frecuentes y graves, incluyendo el síndrome de liberación de citocinas y trastornos cutáneos. En la práctica, el tebentafusp parece ser una opción para los pacientes capaces de tolerar sus efectos adversos, muy frecuentes y a veces graves, además de los inconvenientes de las infusiones semanales.

Kimmtrak - concentrado de tebentafusp para solución para infusión intravenosa

■ 100 microgramos de tebentafusp en 0,5 ml de solución por vial Immunocore

■ Antineoplásico inmunoestimulante; proteína de fusión formada por un receptor de células T fusionado con un fragmento de anticuerpo anti-CD3

■ **Indicación:** "tratamiento de pacientes adultos con melanoma uveal irreseccable o metastásico con antígeno leucocitario humano (HLA)-A*02:01 positivo". [Procedimiento centralizado de la UE - medicamento huérfano].

■ **Dosis:** infusión durante 15 a 20 minutos: 20 microgramos en el día 1; 30 microgramos el día 8; 68 microgramos el día 15; posteriormente 68 microgramos una vez por semana. Los pacientes deben ser hospitalizados durante al menos 16 horas mientras reciben las tres primeras infusiones, y sus signos vitales se deben monitorear al menos cada 4 horas.

■ **Condiciones de almacenamiento:** entre 2°C y 8°C. Una vez diluida, la solución puede almacenarse hasta 24 horas.

Compare antes de decidir

La úvea es la parte del ojo formada por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides (el tejido sobre el que se encuentra la retina).

El melanoma uveal es un cáncer que se origina en los melanocitos localizados en la úvea, generalmente en la coroides (en el 90% de los casos). Es genética y biológicamente diferente al melanoma cutáneo [1-3].

El melanoma uveal es un cáncer poco frecuente, en Europa se diagnostican aproximadamente 4.000 nuevos casos al año [3]. Entre el 20% y el 70% de los pacientes presentan metástasis, que generalmente se descubren años después del tumor ocular. Se desarrollan principalmente en el hígado, y con menos frecuencia en los pulmones o los huesos. El riesgo de desarrollar metástasis varía en función del tamaño del tumor ocular y de las características genéticas. La mitad de los pacientes con enfermedad metastásica mueren en el plazo de un año, y la tasa de supervivencia a los 5 años es menor del 20% [2, 3].

La base del tratamiento del tumor ocular es la radioterapia o la cirugía (que a veces implica la extirpación del ojo) [2, 3]. Los tratamientos que se ofrecen a los pacientes con enfermedad metastásica, —además de la extirpación quirúrgica de las metástasis (que puede realizarse en menos del 10% de los pacientes) y otros tratamientos locales para las metástasis hepáticas (incluida la quimioembolización)—, son los inmunoestimulantes como el pembrolizumab o el ipilimumab, y citotóxicos como la dacarbacina, que se utilizan fuera de indicación, a pesar de que no se ha demostrado que prolonguen la supervivencia [2, 3].

¿Qué hay de nuevo?

La tebentafusp es una proteína de fusión, es decir, un híbrido de diferentes proteínas o partes de proteínas. Una porción de la proteína de fusión tebentafusp forma parte de un receptor de células T (TCR). Los TCR son receptores presentes en la superficie de las células T. Este TCR, en particular, se une a un fragmento de la glicoproteína 100 (o gp100) cuando este fragmento es "presentado" por el antígeno leucocitario humano HLA-A*02:01, que se encuentra en la superficie de ciertas células, incluyendo las células tumorales [1, 3]. La otra porción

de tebentafusp es un fragmento de anticuerpo que se une a la proteína CD3, presente en la superficie de las células T [1, 4]. Se afirma que al favorecer el contacto entre las células tumorales (que se unen al TCR) y las células T (que se unen al fragmento de anticuerpo), el tebentafusp activa estos linfocitos, haciendo que liberen citocinas inflamatorias y proteínas citolíticas que ayudan a destruir las células tumorales [1].

El tebentafusp se ha autorizado en la Unión Europea para el tratamiento del melanoma uveal metastásico o inoperable, en pacientes con HLA-A*02:01 positivo. Aproximadamente la mitad de la población de Europa occidental expresa este antígeno [1, 3].

¿El tebentafusp prolonga la supervivencia en esta situación? Y, ¿cuáles son sus efectos adversos?

Seis meses más de vida en un ensayo clínico con resultados dudosos. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado no ciego en 378 pacientes con HLA-A*02:01 positivo, de entre 23 y 92 años, con melanoma uveal metastásico, que aún no habían recibido tratamiento farmacológico en esta fase de la enfermedad [1, 5-7]. Recibieron tebentafusp o un tratamiento que eligió el investigador (pembrolizumab en el 82% de los casos, ipilimumab o dacarbacina en el resto de casos). El 8% de los pacientes se habían sometido a cirugía para eliminar las metástasis. No se permitió ningún otro tratamiento local, ni antes ni durante el ensayo clínico [1, 5-7].

Los resultados fueron dudosos debido a varios fallos metodológicos y otras cuestiones: el ensayo no fue cegado; los resultados proceden de un análisis provisional (aunque previsto en el protocolo); los pacientes del grupo tebentafusp tenían mejor pronóstico que los del grupo control (en promedio más jóvenes y con mejor salud general); y el plan de análisis estadístico se modificó en el transcurso del ensayo, con consecuencias que aún son inciertas [1].

Cuando la mitad de los pacientes llevaban al menos 14 meses de seguimiento, la mediana de supervivencia estimada era de 22 meses en el grupo tebentafusp, mientras que en el grupo control era de 16 meses (diferencia estadísticamente significativa), con una tasa de supervivencia a los 12 meses del 73%, frente al 58% [1]. Se obtuvieron resultados similares en un análisis realizado tras un período de seguimiento más largo (mediana de seguimiento de 22 meses).

No se demostró que el tebentafusp mejorara la calidad de vida, en comparación con los demás fármacos [3].

Mayor incidencia de efectos adversos graves. La evaluación de los efectos adversos del tebentafusp en el ensayo clínico comparativo pudo estar sesgada debido a la ausencia de cegamiento.

El 54% de los pacientes del grupo de tebentafusp experimentaron un evento adverso calificado de grave, en contraste con el 34% del grupo control [5]. El 2,4% de los pacientes del grupo de tebentafusp interrumpieron el tratamiento debido a un efecto adverso, versus el 4,5% en el grupo control [5].

Síndrome de liberación de citocinas: es muy frecuente y suele ser grave. El síndrome de liberación de citocinas es un efecto

adverso previsible del tebentafusp, dado su mecanismo de acción [5]. Se trata de una reacción inflamatoria sistémica de aparición repentina que se produce cuando un gran número de células inmunitarias se activan y liberan cantidades masivas de citocinas. Las formas más graves provocan fallos en uno o varios órganos, y pueden poner en peligro la vida del paciente [5].

Alrededor del 90% de los pacientes que recibieron tebentafusp desarrollaron el síndrome de liberación de citocinas, cuyos principales síntomas fueron fiebre, hipotensión, escalofríos, náuseas, vómitos y dolor de cabeza [5]. Se consideró grave en aproximadamente el 10% de los pacientes. El 40% de los pacientes recibió fluidos intravenosos de apoyo para el síndrome de liberación de citocinas, mientras que el 24% utilizó un corticosteroide y el 8% oxígeno [5].

Durante todo el programa de evaluación clínica (505 pacientes inscritos en varios ensayos, realizados en diversas situaciones clínicas), dos pacientes desarrollaron un síndrome de liberación de citocinas potencialmente mortal [5].

Reacciones cutáneas agudas. Es de esperar que el tebentafusp tenga efectos adversos de tipo cutáneo, al unirse a la glucoproteína 100 que está en la superficie de los melanocitos localizados en la piel [5].

En el ensayo clínico comparativo, el 91% de los pacientes presentaron al menos una reacción cutánea aguda atribuida al tebentafusp, incluyendo: erupción cutánea, prurito, edema, exfoliación y dermatitis ampollosa [5]. El 11% de los pacientes fueron tratados con un corticosteroide oral o intravenoso para un trastorno cutáneo [1].

Los trastornos de la pigmentación fueron frecuentes: hipopigmentación (28%), hiperpigmentación (12%) y cambios en el color del cabello (20%) [5].

Trastornos cardíacos, hipertensión. Aunque en el ensayo comparativo no se incluyeron pacientes con alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, se notificaron trastornos cardíacos en el 15% de los pacientes en el grupo tebentafusp (ninguno de ellos fue grave), en comparación con el 7% en el grupo control (1 caso grave) [1, 5]. La taquicardia fue el trastorno cardíaco que se notificó con más frecuencia (10% frente a 3%). El 3% de los pacientes del grupo de tebentafusp presentó un aumento del intervalo QT de 60 milisegundos o más, mientras que en el grupo control no se observó ningún caso. Este grado de prolongación del QT puede provocar torsades de pointes y arritmias graves [1, 5].

Se notificó hipertensión grave en el 9% de los pacientes del grupo de tebentafusp, frente al 3% en el grupo control [1].

Trastornos neurológicos. Se sabe que en algunos casos los tratamientos con células T provocan trastornos neurológicos graves [5].

En el ensayo clínico comparativo, aproximadamente la mitad de los pacientes en el grupo de tebentafusp presentaron algún trastorno neurológico, en comparación con aproximadamente una cuarta parte de los pacientes en el grupo control, principalmente cefalea (30% frente al 10%), mareos (11% frente a ningún caso)

y parestesias (11% frente al 1%) [5].

Elevación de las transaminasas hepáticas. En el ensayo comparativo, se notificó una elevación de las transaminasas hepáticas en el 64% de los pacientes del grupo tebentafusp, en comparación con el 48% en el grupo control. Los aumentos superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad también fueron más frecuentes en el grupo de tebentafusp: 10% frente al 2% [5]. Estas elevaciones pueden haber sido consecuencia del efecto antineoplásico de los fármacos sobre las metástasis hepáticas (presentes en el 95% de los pacientes del ensayo) [5].

¿Embriotoxicidad? El riesgo de embriofetotoxicidad no se evaluó en animales, dada la especificidad del tebentafusp para las proteínas humanas [5]. Según la empresa farmacéutica, el elevado peso molecular del tebentafusp implica que es demasiado grande para atravesar la placenta. Sin embargo, los expertos de la FDA no estuvieron de acuerdo, argumentando que los productos biológicos con un mecanismo de acción y un peso molecular similares sí atraviesan la placenta. Además, la proteína gp100 a la que se dirige el tebentafusp está presente en los melanocitos embrionarios en la 7ª semana de gestación, y las células T que expresan CD3 son capaces de activarse en torno a la 12ª semana de gestación [5]. Es lógico suponer que el tebentafusp podría tener efectos adversos en el feto.

El resumen de características del producto europeo (SmPC) recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos una semana después de suspenderlo [4].

Probable disminución de la actividad de las isoenzimas del citocromo P450. No se han realizado estudios de interacción con el tebentafusp. La liberación de citocinas a veces reduce la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 [1]. El riesgo parece mayor durante las primeras 24 horas posteriores a las dosis iniciales de tebentafusp [1].

En la práctica

El melanoma uveal metastásico es una enfermedad grave. Los pacientes afectados tienen una esperanza de vida corta. En esta situación, a pesar de su escasa evaluación, el tebentafusp parece ser una opción para los pacientes con HLA-A*02:01 positivo, siempre que sean capaces de tolerar sus frecuentes y a veces graves efectos adversos, así como los inconvenientes de las infusiones intravenosas semanales.

Búsqueda bibliográfica hasta el 2 de mayo de 2023

1. EMA - CHMP "Public assessment report for Kimmtrak. EMEA/H/C/004929/0000" 24 February 2022: 165 pages.
2. NCCN "Melanoma: uveal" April 2022: 115 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Kimmtrak" 4 January 2023: 30 pages.
4. European Commission "SmPC-Kimmtrak" 1 April 2022.
5. FDA - CDER "Application number: 761228Orig1s000. Multi-discipline review" June 2021: 321 pages.
6. MHRA "Public assessment report. National procedure Kimmtrak" June 2022: 50 pages.
7. Nathan P et al. "Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma" N Engl J Med 2021; 385 (13): 1196-1206 + protocol: 376 pages.

Teriflunomida (Aubagio) en pacientes con esclerosis múltiple a partir de los 10 años de edad

(Teriflunomide (AUBAGIO®) in multiple sclerosis from 10 years of age)

Prescrire International 2023; 32 (253): 262-263

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: esclerosis múltiple remitente recurrente, teratógeno, interferón beta, inmunosupresor

No es Aceptable

Según un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo con 166 pacientes, no se ha demostrado su eficacia clínica en niños. Esta autorización de comercialización no está justificada teniendo en cuenta los efectos adversos graves —a veces mortales— de la teriflunomida, como lesiones hepáticas, leucopenia, infecciones y neuropatía periférica.

Aubagio - teriflunomida en comprimidos

■ 7 mg (nueva concentración del fármaco) o 14 mg de teriflunomida por comprimido

Sanofi Aventis

■ Inmunosupresor

■ Nueva indicación: "pacientes pediátricos de 10 años o más con esclerosis múltiple remitente recurrente". [Procedimiento centralizado de la UE]

■ Nueva dosis:

- niños que pesen 40 kg o menos: 7 mg una vez al día;
- niños que pesen más de 40 kg: 14 mg una vez al día.

TERATÓGENO

En raras ocasiones, los niños y adolescentes pueden desarrollar una forma remitente-recurrente de esclerosis múltiple, la cual se caracteriza por recaídas intercaladas por períodos de remisión completa o parcial de los síntomas de duración variable. En esta situación, el tratamiento "modificador de la enfermedad" con interferón beta parece reducir el número medio de recaídas al año, pero es frecuente que se interrumpa el tratamiento con este fármaco, debido a sus efectos adversos. Cuando el interferón beta se debe evitar o se tolera mal, y a falta de un tratamiento alternativo con un balance favorable de daños y beneficios, una opción es no utilizar el tratamiento modificador de la enfermedad [1].

La teriflunomida es un inmunosupresor que se autorizó por primera vez en la Unión Europea para adultos con una forma remitente recurrente de esclerosis múltiple. En esta situación clínica, se debe evitar, ya que no es más eficaz que el interferón beta y además conlleva un riesgo de efectos adversos graves, a veces mortales, como lesiones hepáticas, leucopenia, infecciones y neuropatía periférica. La teriflunomida se ha autorizado más recientemente para niños de 10 años o más, y ya están disponibles los comprimidos de 7 mg de teriflunomida, además de la dosis de 14 mg [2, 3].

En el ensayo clínico no se demostró que tuviera valor clínico, en comparación con placebo.

En este grupo de edad, la evaluación de la teriflunomida está basada principalmente en un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego controlado con placebo con 166 pacientes de 10 a 17 años de edad, 16% de los cuales tenían menos de 13 años.

Aproximadamente el 80% de ellos nunca habían recibido un tratamiento modificador de la enfermedad. Tras 96 semanas, se notificó una recaída clínica en el 37% de los pacientes del grupo de teriflunomida, frente al 44% de los del grupo placebo (sin diferencias estadísticamente significativas). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el tiempo que transcurrió hasta la primera recaída clínica (el criterio de valoración primario) [3, 4].

A pesar de estos resultados, el Comité Europeo de Medicamentos de Uso Humano (CHMP o Committee for Medicinal Products for Human Use) emitió una opinión favorable sobre esta ampliación de la indicación. Esta opinión se basó principalmente en el análisis de un criterio de valoración compuesto, que combinaba resultados clínicos y de imagen (tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera recaída clínica confirmada o a un aumento de la actividad de la enfermedad en la resonancia magnética), además de los datos de eficacia de la teriflunomida en adultos [3].

Riesgos desproporcionados.

En el ensayo realizado en niños y adolescentes, los efectos adversos notificados fueron en general los mismos que los que se observaron en adultos. En el grupo de teriflunomida, el 5,5% de los niños interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos (en particular trastornos pancreáticos), mientras que en el grupo placebo ningún paciente lo interrumpió [3, 5].

La teriflunomida es teratogénica y fetotóxica. Expone al feto a una mayor probabilidad de malformaciones congénitas múltiples, en particular cerebros espinales, cardíacas, vasculares, renales e intestinales [5]. Esto justifica que las mujeres jóvenes en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y hasta 2 años después de su finalización, si no se utiliza el procedimiento específico para acelerar la eliminación de la teriflunomida [5-7].

En 2021, a partir de los mismos datos clínicos, la FDA no autorizó el uso de teriflunomida en niños y adolescentes con esclerosis múltiple: una postura razonable que protege a los pacientes, a diferencia de la que adoptó la EMA [8].

Opinión de los editores de Prescrire

Un cambio en las reglas

Un ensayo clínico se diseña para responder a una pregunta central. Y toda la metodología del ensayo —en particular la

elección del criterio de valoración primario, el número de pacientes a reclutar y el análisis estadístico de los datos— generalmente se concibe con este objetivo en mente. La adición de otros criterios de valoración al protocolo aumenta el número de comparaciones y pruebas estadísticas, así como la probabilidad de observar diferencias "estadísticamente significativas" solo por azar. De hecho, si no se encuentra ninguna diferencia estadísticamente significativa para el criterio de valoración principal, los análisis de los demás criterios de valoración sirven sobre todo para formular hipótesis, más que para generar resultados confiables para la toma de decisiones.

En el ensayo clínico controlado con placebo que evaluó la teriflunomida en niños y adolescentes con esclerosis múltiple, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para el criterio de valoración primario de eficacia. No obstante, la EMA emitió una opinión positiva sobre la concesión de la autorización de comercialización para su uso en este grupo de edad, teniendo en cuenta los resultados en otro criterio de valoración (a pesar de que esto aporte evidencia de baja calidad), y centrándose en los datos de eficacia obtenidos con la teriflunomida en adultos.

Cambiar las reglas del juego cuando las establecidas producen un resultado decepcionante es una estrategia que beneficia a algunos: a la empresa farmacéutica, que obtiene lo que pide, y a la Agencia, que evita asumir el incómodo papel de "policía de medicamentos" al denegar la autorización de comercialización.

En la práctica, es probable que los que salgan perdiendo con esta estrategia sean los pacientes, dado que los efectos adversos de este medicamento son a veces graves.

Búsqueda bibliográfica hasta el 4 de abril de 2023

- 1- Prescrire Editorial Staff "Fingolimod - Gilenya® and multiple sclerosis in patients aged 10 years and older" *Prescrire Int* 2020; 29 (212): 41.
- 2- Prescrire Editorial Staff "Ponesimod (Ponvory®) in multiple sclerosis" *Prescrire Int* 2022; 31 (240): 208-209.
- 3- EMA - CHMP "Public assessment report for Aubagio. EMEA/H/C/002514/X/0031/G" 22 April 2021: 109 pages.
- 4- HAS - Commission de la Transparence "Avis-Aubagio" 30 March 2022: 33 pages.
- 5- Prescrire Rédaction "Léflunomide et tériflunomide" *Interactions Médicaments* Prescrire 2023.
- 5- Prescrire Rédaction "Léflunomide, tériflunomide: toxicité embryofœtale" *Rev Prescrire* 2021; 41 (448): 110-112.
- 6- Prescrire Editorial Staff "How long should one wait after stopping a drug before starting a pregnancy? Key principles to help answer this question without relying solely on the SPC" *Prescrire Int* 2022; 31 (240): 211-212.
- 7- Sanofi "Sanofi provides update on Aubagio (teriflunomide) submission for children and adolescents with relapsing-remitting multiple sclerosis in the U.S." 11 June 2021: 2 pages.

Trastuzumab deruxtecán (Enhertu) para el cáncer de mama HER2 positivo metastásico, después de una línea de tratamiento anti-HER2 previa

(Trastuzumab deruxtecán [Enhertu] in metastatic HER2-positive breast cancer, after one prior line of anti-HER2 therapy)
Prescrire International, 2023; 32 (254):294

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: anticuerpo anti-HER2, trastuzumab emtansina, pertuzumab, taxano, docetaxel

(un factor que se tomó en cuenta durante la aleatorización) [4,6,7].

Puede ser de ayuda

Según un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento, el trastuzumab deruxtecán parece ser un poco más eficaz para reducir la mortalidad que el trastuzumab emtansina (28% frente al 37% después de una mediana de seguimiento de dos años), pero es más tóxico.

Los efectos adversos del trastuzumab deruxtecán incluyen a los que comparten todos los anti-HER2, como insuficiencia cardíaca y diarrea, trastornos pulmonares (incluyendo insuficiencia respiratoria aguda y enfermedad pulmonar intersticial), artralgia, mialgia, trastornos hematológicos, lagrimeo, alergias (incluyendo reacciones anafilácticas), infecciones y trastornos autoinmunes [5].

ENHERTU - *trastuzumab deruxtecán* en polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa Daiichi Sankyo

■ **Antineoplásico; anticuerpo anti-HER2 conjugado con un citotóxico**

■ **Nueva indicación:** “*pacientes adultos con cáncer de mama HER-2 positivo irresecable o metastásico que han recibido una o más pautas previas con un anti-HER2*”, en monoterapia. [procedimiento centralizado UE, permiso condicional]

En el ensayo clínico comparativo que incluyó a 522 mujeres, el trastuzumab deruxtecán pareció ser más tóxico que el trastuzumab emtansina, lo que provocó que más pacientes descontinuaran el tratamiento debido a los eventos adversos (notificados en el 14% de los pacientes, frente al 7%) y a que se redujeran las dosis debido a los eventos adversos (21% frente al 13%) [4].

Para los pacientes con cáncer de mama metastásico o inoperable cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2, uno de los tratamientos de primera línea es la combinación de anticuerpos anti-HER2 trastuzumab + pertuzumab + el taxano docetaxel. Si este tratamiento fracasa, el trastuzumab emtansina (un anticuerpo anti-HER2 conjugado con un inhibidor de microtúbulos) es una opción [1,2].

Para prevenir el error de administrar el medicamento equivocado, que podría ser mortal, debido a la confusión entre el trastuzumab, el trastuzumab deruxtecán y el trastuzumab emtansina, es importante incluir en la prescripción tanto la denominación común internacional (DCI) como la marca del producto, y también ejercer especial cuidado cuando se selecciona uno de estos medicamentos del menú donde se los muestra en orden alfabético según su DCI [3].

El trastuzumab deruxtecán es un anticuerpo anti-HER2 conjugado con un citotóxico, similar al irinotecán, que inhibe a la topoisomerasa I. El trastuzumab deruxtecán ya estaba autorizado en la UE para tratar a pacientes con cáncer de mama metastásico o inoperable que sobreexpresa la proteína HER2, después de al menos dos líneas de tratamiento con un fármaco anti-HER2. También ha sido autorizado para una etapa anterior del tratamiento, después de solo una línea de ese tratamiento [3-5].

Revisión de la literatura hasta el 12 de junio de 2023

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

Esta ampliación de la indicación del medicamento se basa en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento en el que se comparó el trastuzumab deruxtecán con el trastuzumab emtansina en 522 mujeres y 2 hombres. Alrededor de la mitad de los pacientes tenían tumores con receptores hormonales. Todos los pacientes habían recibido trastuzumab como tratamiento de primera línea, que se combinó con pertuzumab en el 61% de los casos. Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 27 meses, la mortalidad en el grupo trastuzumab deruxtecán era del 28%, frente al 37% en el grupo trastuzumab emtansina ($p=0,0037$). Los análisis de subgrupo mostraron que esta diferencia en la mortalidad era particularmente marcada en los pacientes cuyos tumores no tenían receptores hormonales y en aquellos que no habían recibido pertuzumab como parte del tratamiento de primera línea

1. Prescrire Editorial Staff “Trastuzumab emtansine (Kadcyla®) and inoperable breast cancer. A few extra months of life, but with sometimes serious adverse effects” *Prescrire Int* 2019; **28** (207): 206-207.
2. Prescrire Editorial Staff “Pertuzumab (Perjeta®) and metastatic breast cancer. Longer survival confirmed, but cardiac risks to be monitored” *Prescrire Int* 2017; **26** (184): 178-179.
3. Prescrire Editorial Staff “Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) in HER2-positive metastatic breast cancer” *Prescrire Int* 2022; **31** (241): 239.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Enhertu. EMEA/H/C/005124/II/0014” 23 June 2022: 148 pages.
5. Prescrire Rédaction “Trastuzumab déruxtecán” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
6. Hurvitz SA et al. “Trastuzumab deruxtecán versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open label, phase 3 trial” *Lancet* 2023; **401** (10371): 105-117.
7. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Enhertu” 22 February 2023: 21 pages.

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) en el cáncer de mama metastásico HER2 positivo, tras varios fracasos en el tratamiento (*Trastuzumab deruxtecan [ENHERTU] in metastatic HER2-positive breast cancer, after several treatment failures*)

Prescrire International 2023; 32 (254): 298

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: cáncer de mama HER 2, capecitabina, trastuzumab, trastuzumab deruxtecan, Destiny-Breast 02, lapatinib

Para los pacientes que padecen cáncer de mama inoperable o metastásico que sobreexpresa la proteína HER2, y que han recibido al menos dos tratamientos fallidos con anticuerpos anti-HER2 como trastuzumab y trastuzumab emtansina, se proponen varias opciones, a pesar de que no existen ensayos comparativos en esta situación. Las principales opciones son la combinación de lapatinib (un inhibidor de la tirosina cinasa con acción contra el HER2) + capecitabina (un fármaco citotóxico) o trastuzumab + capecitabina [1]. Dado que la evaluación clínica inicial de trastuzumab deruxtecan (Enhertu - Daiichi Sankyo) en esta situación se basó en un único ensayo no comparativo, fue imposible determinar si este fármaco representa o no un avance terapéutico [1]. Su autorización de comercialización condicional requería que la empresa farmacéutica presentara posteriormente los resultados de un ensayo clínico aleatorizado no ciego (llamado Destiny-Breast02) que comparara trastuzumab deruxtecan frente a trastuzumab + capecitabina o lapatinib + capecitabina (a discreción del investigador). Los resultados de este ensayo se publicaron a principios de 2023 [1, 2].

En este ensayo participaron 603 mujeres y 5 hombres, de los cuales aproximadamente el 80% eran menores de 65 años. Todos los pacientes habían recibido trastuzumab y trastuzumab emtansina anteriormente. Aproximadamente la mitad de los pacientes habían recibido 2 líneas de tratamiento y un tercio habían recibido 3. En un análisis provisional planificado por protocolo, realizado cuando la mitad de los pacientes habían

recibido seguimiento durante al menos 19 meses, la mortalidad en el grupo de trastuzumab deruxtecan fue del 35%, en comparación con el 43% en el grupo control, con una mediana de supervivencia estimada de 39 meses, en comparación con 26 meses ($p=0,0021$) [2].

Los efectos adversos del trastuzumab deruxtecan en este ensayo fueron los que se han descrito anteriormente. Se notificaron eventos adversos graves en aproximadamente el 25% de los pacientes de ambos grupos; el 20% de las pacientes del grupo de trastuzumab deruxtecan interrumpieron el tratamiento, en comparación con el 10% en el grupo control; y se requirieron reducciones de dosis en el 25%, frente al 46% de los pacientes [2, 3].

En la práctica, según estos datos, trastuzumab deruxtecan es una opción a considerar para los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo después de que el tratamiento con trastuzumab y con trastuzumab emtansina haya fracasado.

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff "Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) in HER2-positive metastatic breast cancer" *Prescrire Int* 2022; 31 (241): 239.
2. André F et al. "Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial" *Lancet* 2023; 401 (10390): 1773-1785 + supplementary appendix: 455 pages.
3. 3- Prescrire Rédaction "Trastuzumab déruxtécan" *Inter- actions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) en el cáncer de mama metastásico recurrente con baja sobreexpresión del HER2 (*Trastuzumab deruxtecan (ENHERTU) in relapsed metastatic breast cancer with low HER2 overexpression*)

Prescrire International 2023; 32 (253): 261

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: anticuerpo anti-HER2 conjugado con un agente citotóxico, capecitabina, gemcitabina, eribulina, paclitaxel

Puede resultar útil

La supervivencia media se alargó aproximadamente 6 meses en un ensayo clínico no ciego, en comparación con la monoterapia con un citotóxico, pero con mayor toxicidad, lo que provocó más muertes a causa de los efectos adversos.

Enhertu - trastuzumab deruxtecan en polvo como concentrado para solución para infusión intravenosa

■ 100 mg de trastuzumab deruxtecan por vial
Daiichi Sankyo

■ Antineoplásico; anticuerpo anti-HER2 conjugado con un agente citotóxico

■ Nueva indicación: como monoterapia en "pacientes adultos que padecen cáncer de mama irresecable o metastásico, con niveles bajos de HER2, que han recibido quimioterapia previa en el contexto metastásico, o que han desarrollado recurrencia de la

enfermedad durante la quimioterapia adyuvante o en los 6 meses tras completarla". [Procedimiento centralizado de la UE, autorización condicional]

En los pacientes con cáncer de mama, las células tumorales pueden sobreexpresar la proteína HER2, en mayor o menor grado, o no sobreexpresarla. Esta característica del tumor sirve de guía para la elección de los tratamientos. Antes de 2021, la clasificación del cáncer de mama según el estado HER2 era binaria: HER2 positivo o HER2 negativo, basada en puntuaciones de laboratorio convencionales. A mediados de 2021, esta clasificación se modificó, con la creación de un grupo intermedio denominado "HER2 bajo", grupo que antes se consideraba HER2 negativo [1, 2].

A falta de datos que justifiquen el uso de un tratamiento específico para el cáncer de mama con HER2 bajo, este tipo de cáncer se trata del mismo modo que el cáncer de mama HER2 negativo. Cuando estos cánceres han hecho metástasis, el tratamiento depende de las características del tumor, como la

presencia o ausencia de receptores hormonales o de mutaciones específicas. En algunos casos, la monoterapia con citotóxicos es una opción, especialmente con antimetabolitos como la capecitabina o la gemcitabina, inhibidores de los microtúbulos como la eribulina, o con taxanos como el paclitaxel [1-3].

Trastuzumab deruxtecan ya estaba autorizado en la Unión Europea para el cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Ahora también está autorizado su uso en pacientes con cáncer de mama metastásico con HER2 bajo que haya avanzado durante o después de la quimioterapia adyuvante [1].

Trastuzumab deruxtecan se evaluó en esta situación en un ensayo clínico aleatorizado no ciego, comparado con un tratamiento que eligió el investigador (capecitabina, gemcitabina, eribulina o paclitaxel). En él participaron 555 pacientes mujeres y 2 hombres. Solo el 4% de los pacientes había tenido una progresión temprana del cáncer (durante o después de la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante). El 58% de los pacientes habían recibido una sola línea de quimioterapia en el contexto metastásico. Las células tumorales expresaron receptores hormonales en el 90% de los casos. Estos pacientes no se consideraron elegibles para terapia endocrina: su cáncer había progresado durante al menos una de este tipo de terapias, de modo que el investigador estimó que no obtendrían ningún beneficio adicional. Transcurridos unos 15 meses o más de seguimiento a la mitad de las pacientes, la mortalidad en el grupo de trastuzumab deruxtecan fue del 40%, en comparación con el

49% en el grupo control. La mediana de supervivencia estimada fue de 23 meses, frente a 17 meses ($p=0,001$) [1].

Trastuzumab deruxtecan tiene muchos efectos adversos, a veces graves, entre los que se incluyen la insuficiencia cardíaca y la enfermedad pulmonar intersticial. Durante este ensayo clínico no salió a la luz ningún efecto adverso que se desconociera hasta el momento. Se notificaron efectos adversos graves en el 28% de los pacientes del grupo de trastuzumab deruxtecan (principalmente enfermedad pulmonar intersticial y neumonía), en comparación con el 25% del grupo control (principalmente neutropenia, y a veces neutropenia febril). La interrupción del tratamiento debido a efectos adversos fue más frecuente en el grupo de trastuzumab deruxtecan (en el 16% de los pacientes frente al 8% en el grupo control), al igual que la muerte debido a algún efecto adverso (2,7% frente a ninguno) [1, 4].

Última actualización de la búsqueda bibliográfica: 12 de junio de 2023

1. EMA - CHMP "Public assessment report for Enhertu. EMEA/H/C/005124/II/0022" 15 December 2022: 139 pages.
2. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Enhertu" 24 May 2023: 18 pages.
3. Prescrire Editorial Staff "Sacituzumab govitecan (Trodelvy®) in certain triple- negative breast cancers after multiple treatment failures. Extension of survival, but with frequent gastrointestinal and haematological adverse effects" *Prescrire Int* 2022; 31 (241): 232-233.
4. Prescrire Rédaction "Trastuzumab déruxtécan" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Upadacitinib (Rinvoq) para la colitis ulcerosa (*Upadacitinib [RINVOQ] in ulcerative colitis*)

Prescrire International 2023; 32(254): 293

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: inhibidor de la Janus quinasa, tofacitinib, Xeljanz, filgotinib, Jyseleca, inhibidores de la FNT alfa

No es aceptable

Una opción para los pacientes adultos con colitis ulcerosa que no responden adecuadamente al tratamiento con un corticoesteroide y un inmunosupresor "convencional", como la azatioprina, es un inmunosupresor de la clase de los inhibidores del FNT alfa. Cuando estos no tienen suficiente eficacia o sus efectos adversos no se toleran bien, el balance riesgo-beneficio de los inhibidores de la Janus quinasa, como el tofacitinib (Xeljanz) y el filgotinib (Jyseleca) es cada vez más incierto, dado el aumento del riesgo de efectos adversos graves asociados a esta clase de inmunosupresores cuando se utilizan para tratar enfermedades inflamatorias crónicas en comparación con los inhibidores del FNT alfa. Incluyen infecciones graves, trastornos cardiovasculares y tromboembólicos, daño hepático, cáncer y muerte [1,2].

El upadacitinib (Rinvoq – Abbvie), otro inhibidor de la Janus quinasa que ya estaba autorizado en la UE para tratar diferentes enfermedades inflamatorias crónicas, también ha sido autorizado para tratar la colitis ulcerosa de moderada a grave cuando otro inmunosupresor no ha tenido suficiente eficacia o sus efectos

adversos no se han tolerado bien. Esta vez, se presentaron comprimidos de 45 mg de upadacitinib, además de las dosis de 15 mg y 30 mg. Para este problema, el upadacitinib se evaluó en tres ensayos clínicos controlados con placebo, por lo que no es posible determinar si representa un avance terapéutico en comparación con los inmunosupresores que ya están disponibles [3].

Además de los efectos adversos que son comunes a todos los inhibidores de la Janus quinasa (aumento de peso, trastornos neurológicos y hematológicos), el upadacitinib acarrea un riesgo de acné y foliculitis [4,5].

Revisión de la literatura hasta el 17 de junio de 2023

1. "Filgotinib (Jyseleca®) in ulcerative colitis" *Prescrire Int* 2023; 32 (248): 122.
2. "Janus kinase inhibitors: higher incidence of serious adverse effects and death than with TNF-alpha inhibitors" *Prescrire Int* 2023; 32 (248): 131.
3. EMA - CHMP "Public assessment report for Rinvoq. EMEA/H/C/004760/X/0012/G" 19 May 2022: 195 pages.
4. "Inhibiteurs de Janus kinases: ruxolitinib, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
5. European Commission "SmPC-Rinvoq" 12 April 2023.

Venetoclax (Venclyxto) como tratamiento de primera línea para la leucemia linfocítica crónica, en combinación con obinutuzumab

(Venetoclax [VENCLYXTO] as first-line treatment for chronic lymphocytic leukaemia, in combination with Obinutuzumab)
Prescrire International 2023; 32 (253): 260

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: inhibidor de BCL-2, clorambucilo, obinutuzumab, leucemia linfocítica crónica, delección 17p, mutación en el gen TP53

Nada nuevo

En un ensayo aleatorizado no ciego en el que se comparó la adición del venetoclax o clorambucilo a obinutuzumab, en 432 pacientes, el venetoclax redujo el número de pacientes que sufrieron un agravamiento de la enfermedad, durante una mediana de seguimiento de 29 meses, pero no se demostró que redujera la mortalidad. Venetoclax tiene algunos efectos adversos graves, a veces mortales, incluyendo el síndrome de lisis tumoral e infecciones.

Venclyxto - comprimidos de venetoclax

- 10 mg, 50 mg o 100 mg de venetoclax por comprimido AbbVie

- Antineoplásico; inhibidor de BCL-2

- Nueva indicación: "pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica que no han recibido tratamiento previo" en combinación con obinutuzumab. [Procedimiento centralizado de la UE]

- Nueva dosis: Doce ciclos de 28 días: 6 ciclos en combinación con obinutuzumab, luego 6 ciclos como monoterapia. Venetoclax se inicia el día 22 del ciclo 1 a una dosis diaria de 20 mg, que se aumenta gradualmente hasta 400 mg en un período de 5 semanas. La dosis a partir de entonces, desde el ciclo 3 hasta el ciclo 12, es de 400 mg al día.

En el caso de la leucemia linfocítica crónica, la elección del tratamiento de primera línea depende especialmente de la edad y del estado general de salud del paciente, así como de la presencia o ausencia de determinadas mutaciones genéticas en las células tumorales, como la delección 17p (o la eliminación 17p) o la mutación en el gen TP53, que son factores de mal pronóstico. En ausencia de cualquiera de estas mutaciones, la combinación de los 2 citotóxicos fludarabina + ciclofosfamida + el anticuerpo anti-CD20 rituximab es una opción que se ofrece a los pacientes que pueden tolerar sus efectos adversos. Para los pacientes de más edad o más frágiles, es más recomendable utilizar una quimioterapia con menos efectos adversos, como la combinación del citotóxico clorambucil + un anticuerpo anti-CD20. En presencia de una delección 17p o una mutación del gen TP53, a veces se ofrece un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (como ibrutinib), aunque no se ha demostrado que prolongue la supervivencia [1-3].

El venetoclax inhibe la proteína BCL2 —que se suele sobreexpresar en las células tumorales de los pacientes con leucemia linfocítica crónica y que impide la muerte de tales células—. Venetoclax ya estaba autorizado en la Unión Europea para tratar a determinados pacientes con leucemia linfocítica crónica, y actualmente también se ha autorizado como tratamiento de primera línea, en combinación con el anticuerpo anti-CD20 obinutuzumab [4, 5].

Su evaluación se basó principalmente en un ensayo aleatorizado

no ciego que comparó la combinación venetoclax + obinutuzumab, con la de clorambucilo + obinutuzumab, en 432 pacientes que no habían recibido tratamiento previo, con una edad promedio de 72 años. Dado que la mayoría de los pacientes también padecían otras enfermedades (no especificadas), probablemente no eran candidatos adecuados para quimioterapia intensiva. El 12% de los pacientes presentaba una delección 17p o una mutación en el gen TP53 [3, 5].

En un análisis planificado por protocolo, realizado cuando se había dado seguimiento durante al menos 29 meses a la mitad de los pacientes, el porcentaje de pacientes cuya enfermedad había empeorado o que habían fallecido (el criterio de valoración primario) fue de aproximadamente 14% en el grupo de venetoclax, frente al 36% en el otro grupo (diferencia estadísticamente significativa). La diferencia tuvo su origen en una menor incidencia de progresión de la enfermedad en el grupo que recibió venetoclax, ya que los dos grupos presentaron tasas de mortalidad similares: alrededor del 8,5% [3, 5].

Se realizó un análisis exploratorio, sin análisis estadístico, tras una mediana de seguimiento de 52 meses. La proporción de pacientes cuya enfermedad había empeorado o que habían fallecido fue de aproximadamente el 28% en el grupo de venetoclax, frente al 64% en el otro grupo. Para entonces, alrededor del 16% de los pacientes del grupo de venetoclax habían fallecido, en comparación con un 19% en el otro grupo [3]. El tratamiento de primera línea es una indicación amplia, pero la combinación de venetoclax + obinutuzumab no se ha comparado con la quimioterapia intensiva en pacientes con buen estado general de salud, y se han obtenido datos de evaluación limitados en pacientes con delección 17p o mutación del gen TP53.

Los efectos adversos del venetoclax incluyen: síndrome de lisis tumoral, trastornos hematológicos, infecciones, trastornos gastrointestinales y, posiblemente, otros cánceres [6]. Estos efectos adversos se sumarán a los del obinutuzumab, principalmente: infecciones, cánceres, alergias y trastornos hematológicos y cardíacos [7]. En el ensayo clínico descrito anteriormente, se notificaron efectos adversos graves en aproximadamente el 49% de los pacientes del grupo de venetoclax, frente al 42% en el otro grupo. Los efectos adversos más frecuentes fueron las infecciones, notificados en el 19% de los pacientes frente al 14%. En el grupo de venetoclax + obinutuzumab fallecieron 16 pacientes (7,4%) debido a un evento adverso distinto de la progresión de la enfermedad, en comparación con 8 pacientes (3,7%) en el grupo de clorambucilo + obinutuzumab, incluyendo a 5 versus 1 muerte relacionada con infecciones. Durante el ensayo, el 13,7% de los pacientes del grupo tratado con venetoclax desarrollaron un segundo cáncer, frente al 10,3% del grupo de comparación [3, 5]. No se produjeron efectos adversos que no se hubieran descrito anteriormente [5].

Búsqueda bibliográfica hasta el 13 de abril de 2023

1. Prescrire Editorial Staff "Acalabrutinib (Calquence®) in chronic lymphocytic leukaemia" *Prescrire Int* 2022; 31 (236): 95.
2. NCCN "Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, Version 1.2023" 30 August 2022: 96 pages.
3. HAS – Commission de la Transparence "Avis-Venclyxto" 29 June 2022: 45 pages.
4. European Commission "SmPC-Venclyxto" 27 February 2023.

5. EMA - CHMP "Public assessment report for Venclyxto. EMEA/H/C/004106/ II/0023/G" 30 January 2020: 80 pages.
6. Prescrire Editorial Staff "Venetoclax (Venclyxto®) as first-line treatment for acute myeloid leukaemia" *Prescrire Int* 2022; 31 (243): 293.
7. Prescrire Rédaction "Anti-CD20: rituximab, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Resistencia Antimicrobiana**La urgente amenaza de las infecciones farmacorresistentes: proteger a la infancia en todo el mundo.****Nota de orientación de UNICEF sobre la resistencia a los antimicrobianos.**

UNICEF, 21 de agosto de 2023.

<https://www.unicef.org/media/148531/file/La-urgente-amenaza-de-las-infecciones-farmacorresistentes-2023.pdf>

En esta nota de orientación se tratan las repercusiones de la resistencia a los antimicrobianos (RAMI) en la capacidad de UNICEF de lograr su misión y objetivos para la infancia y, además, se analiza el modo en que la pandemia de COVID-19 ha dificultado aún más la labor de lucha contra la grave y creciente amenaza mundial que supone la RAMI para la supervivencia, el crecimiento y el desarrollo de los niños y las niñas. En el

documento se hace un repaso de los programas vigentes de UNICEF, muchos de los cuales influyen de manera directa (específicos sobre la RAMI) e indirecta (relacionados con la RAMI) en la respuesta frente a la RAMI, y se determinan posibles esferas estratégicas para la colaboración futura con respecto a las cuales UNICEF presenta ventajas comparativas para la respuesta mundial frente a la RAMI.

La Comisión Europea pide medidas urgentes contra la resistencia a los antimicrobianos*(European Commission calls for urgent action on antimicrobial resistance)*

Comisión Europea, 17 de noviembre de 2023

https://health.ec.europa.eu/latest-updates/european-commission-calls-urgent-action-antimicrobial-resistance-2023-11-17_enTraducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: costo de la resistencia antimicrobiana en Europa, prioridad de salud en Europa, gestión de antibióticos

La lucha contra la resistencia a los antimicrobianos (RAMI) es una de las prioridades más importantes de la Comisión y se ha incluido en muchas actividades de la Unión Europea a favor de la Salud (European Health Union). Hoy, justo antes del Día Europeo de Concienciación sobre los Antibióticos (EAAD), el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) ha publicado datos que muestran que entre 2019 y 2022 ha habido cierto avance hacia alcanzar el objetivo de reducir el uso de antimicrobianos en un 20 % antes del 2030.

Aunque el uso general a largo plazo de antibióticos entre 2019 y 2022 disminuyó en toda la UE/EEE (Espacio Económico Europeo), su consumo volvió a aumentar en 2022, ya que muchos europeos retomaron su modo de vida previo a la pandemia de covid-19. Un estudio realizado por la OCDE para la Comisión Europea advierte que la RAMI cuesta a los países de la UE/EEE unos €11.700 millones al año. Si cada país de la UE/EEE invirtiera anualmente €3,40 per cápita en intervenciones contra la RAMI en los sectores de la salud humana y la alimentación, se podrían prevenir más de 10.000 muertes, evitar

más de 600.000 nuevas infecciones y ahorrar más de €2.500 millones anuales a los sistemas de salud.

En palabras de Stella Kyriakides, Comisaria de Salud y Seguridad Alimentaria: "La lucha contra la RAMI es una prioridad de salud pública y una necesidad económica. Las cifras son preocupantes y ponen de manifiesto la necesidad de tomar medidas urgentes y ambiciosas. Debemos trabajar juntos, los Estados miembros, las partes interesadas y los ciudadanos, para garantizar que se toman todas las medidas necesarias para alcanzar los objetivos acordados".

La RAMI es también un componente clave de la revisión de la legislación farmacéutica presentada la primavera pasada, en consonancia con la Recomendación del Consejo sobre la intensificación de las medidas de la UE para luchar contra la RAMI en el marco de la estrategia "Una sola salud". Por ejemplo, en junio de 2023, los Ministros de Sanidad de la UE respaldaron una propuesta de la Comisión sobre las acciones para combatir la RAMI y acordaron el objetivo de reducir el consumo de antimicrobianos en humanos en un 20%, y reducir a la mitad las ventas totales de antimicrobianos utilizados para animales de granja y en la acuicultura antes de 2030 en la UE.

Barreras al descubrimiento de nuevos antibióticos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: retorno a la inversión en el desarrollo de antibióticos, beneficios de desarrollar antibióticos, Xenleta, Nabriva Therapeutics, lefamulina, Zemdri, plazomicina, Achaogen, Entasis Therapeutics

Un artículo publicado en el Wall Street Journal (WSJ) [1] afirma que la necesidad de desarrollar antibióticos para combatir las superbacterias en rápida evolución está atrapada en un modelo de negocios que no funciona.

Según el WSJ, desde el 2017, la FDA ha aprobado la comercialización de antibióticos producidos por seis empresas, y todas ellas o bien se han declarado en bancarrota, han sido adquiridas o están cerrando. Alrededor del 80% de los 300 científicos que trabajaban en esas empresas han abandonado el desarrollo de antibióticos. El motivo de ese fracaso es que la estrategia de vender grandes cantidades al precio más elevado posible funciona para los tratamientos contra la demencia o el cáncer, pero no funciona con los antibióticos.

Los antibióticos nuevos se deben utilizar lo menos posible, y durante el menor tiempo posible para evitar que las bacterias desarrollen resistencia. Las empresas les han puesto un precio 100 veces superior al de los antibióticos genéricos, que los médicos han recetado durante décadas y que cuestan unos pocos dólares por dosis. La mayoría se han vendido mal.

El precio de las acciones de algunas de estas empresas ha disminuido. El precio de las acciones de Nabriva Therapeutics se ha reducido en un 99,00%, por lo que la empresa ha despedido a los empleados que le quedaban y busca comprador. Todo esto solo cuatro años después de que la FDA aprobara su antibiótico Xenleta para la neumonía. Nabriva fijó el precio de un tratamiento de cinco días de Xenleta (lefamulina) en más de US\$1.000. Los antibióticos genéricos para tratar a las personas que desarrollan neumonía fuera de los hospitales suelen costar menos de US\$100. Menos de 100 de los 800 hospitales a los que se dirigió Nabriva lo compraron.

El año en que se aprobó Zemdri (plazomicina), Achaogen gastó casi US\$200 millones en su fabricación, comercialización y otros

gastos, y sus ventas generaron US\$800.000. El precio de las acciones de Achaogen cayó más del 96% desde el momento de la aprobación en junio de 2018 hasta el final del primer trimestre de 2019, y la empresa se declaró en bancarrota ese mismo año.

Entasis Therapeutics, una empresa dedicada al desarrollo de antibióticos surgida de AstraZeneca, fue adquirida por el holding Innoviva en 2022. La mayoría de los científicos que trabajaban en Entasis ya no se dedican al desarrollo de antibióticos.

Algunos expertos opinan que el desarrollo de antibióticos nuevos se debe estimular con incentivos similares a los que se utilizan en el caso de las enfermedades raras.

La Ley de Medicamentos Huérfanos de 1983 ofrece subsidios, exenciones fiscales y años adicionales de exclusividad comercial a los fabricantes de medicamentos que desarrollan tratamientos para enfermedades que afectan a menos de 200.000 residentes en EE UU. Esto ha facilitado el desarrollo de la terapia génica para la distrofia muscular de Duchenne y del tratamiento para la esclerosis lateral amiotrófica. Los medicamentos para enfermedades raras suelen costar más de US\$100.000 dólares al año.

Sarepta Therapeutics cobra US\$3,2 millones por el único tratamiento contra la distrofia muscular, Elevidys ((delandistrogene moxeparvec-rokl).

En 2019, el Reino Unido empezó a utilizar un modelo de suscripción para pagar por los antibióticos nuevos a los fabricantes de medicamentos, que es independiente de la cantidad de ventas y se basa en su posible valor para la salud pública. Los legisladores estadounidenses están considerando estrategias similares.

Fuente Original

1. Dominique Mosbergen. The World Needs New Antibiotics. The Problem Is, No One Can Make Them Profitably. New drugs to defeat 'superbug' bacteria aren't reaching patients. WSJ Sept. 26, 2023 <https://www.wsj.com/tech/biotech/antibiotics-drug-development-business-fda-aa5b4f00>

Abordar la resistencia a los antimicrobianos en las políticas globales para mejorar la preparación y respuesta ante una pandemia (*Addressing Antimicrobial Resistance Within Global Processes to Improve Pandemic Preparedness and Response*)

Médicos Sin Fronteras, Issue Brief, 15 de noviembre de 2023

<https://msfaccess.org/addressing-antimicrobial-resistance-within-global-processes-improve-pandemic-preparedness>
(de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: preparación para pandemias, Plan de Acción Mundial sobre la resistencia antimicrobiana, PPR, prevención y respuesta a pandemias

La aparición y propagación de la resistencia a los antimicrobianos (RAMI) representa un grave desafío para la salud mundial. Solo en 2019, la RAMI causó 1,27 millones de muertes.

Los gobiernos han asumido una serie de compromisos para enfrentar la RAMI, por ejemplo, el Plan de Acción Mundial (PAM) de 2015 sobre la RAMI. Sin embargo, las prioridades sanitarias contrapuestas y la falta de recursos, sobre todo en países con altos índices de pobreza, han impedido avanzar hacia el cumplimiento de estos compromisos.

La respuesta global a la RAMI se puede beneficiar de las iniciativas que se están proponiendo para la prevención,

preparación y respuesta a las pandemias (PPR), en vista de sus importantes superposiciones. Ambos retos mundiales exigen solidaridad internacional en lugar de medidas nacionalistas; una gobernanza integradora y mecanismos de financiación sólidos; mayor capacidad de vigilancia y de laboratorio; inversiones significativas en recursos humanos e infraestructuras para la prestación de servicios de salud, así como un mejor acceso a las soluciones médicas existentes y futuras.

Este informe pone de relieve las oportunidades que ofrecen las negociaciones en curso sobre el plan de prevención, preparación y respuesta a la pandemia para lograr avances significativos en materia de RAMI y recomienda objetivos concretos e indicadores medibles sobre cuestiones de importancia mutua.

Grupo de trabajo sobre vigilancia genómica. Revisión de la evidencia y recomendaciones para aplicar la genómica a la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos: informes de un grupo internacional de expertos
(*Genomics Surveillance Working Group. Evidence review and recommendations for the implementation of genomics for antimicrobial resistance surveillance: reports from an international expert group*).

Baker KS, Jauneikaite E, Nunn JG et al. SEDRIC Genomics Surveillance Working Group
Lancet Microbe. 2023;4(12):e1035-e1039. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00281-1. (de libre acceso en inglés)
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Resumen

Casi un siglo después del inicio de la era de los antibióticos, que se han asociado a mejoras incomparables en la salud humana y a reducciones en la mortalidad por infecciones, cada día hay menos planes de desarrollar nuevos antibióticos, lo que aunado a la inevitable propagación de la resistencia a los antimicrobianos (RAMI) se convierte en un importante reto mundial. Históricamente, la vigilancia de las bacterias con RAMI se ha basado en el análisis fenotípico de aislamientos tomados de los individuos infectados, que proporciona una perspectiva de baja resolución de la epidemiología que subyace a una infección individual o a un brote más amplio. En los últimos años se han ido adoptando nuevas y potentes tecnologías genómicas que pueden revolucionar la vigilancia de las RAMI, pues ofrecen una

imagen de alta resolución del perfil RAMI de las bacterias causantes de infecciones y aportan información procesable en tiempo real para tratar y prevenir la infección. Sin embargo, antes de que las tecnologías genómicas se puedan adoptar como parte estándar de la vigilancia rutinaria de la RAMI en todo el mundo se tendrán que superar muchos obstáculos. En consecuencia, el Consorcio de Vigilancia y Epidemiología de las Infecciones Resistentes a los Medicamentos convocó a un grupo de expertos para evaluar las ventajas y los retos de la utilización de la genómica en la vigilancia de la RAMI. En la presente Serie, se detallan estos debates y se ofrecen recomendaciones del grupo de trabajo que pueden ayudar a hacer realidad los enormes beneficios que podría aportar la genómica en la vigilancia de la RAMI.

Estudio de farmacovigilancia sobre el riesgo de infección por *Clostridioides difficile* asociada a antibióticos, basado en informes de la base de datos EudraVigilance: Análisis de algunos de los antibióticos más utilizados en las unidades de cuidados intensivos (*A Pharmacovigilance Study Regarding the Risk of Antibiotic-Associated Clostridioides difficile Infection Based on Reports from the EudraVigilance Database: Analysis of Some of the Most Used Antibiotics in Intensive Care Units*)

Vintila BI, Arseniu AM, Morgovan C, Butuca A, Sava M, Bîrluțiu V, Rus LL, Ghibu S, Bereanu AS, Roxana Codru I, et al..
Pharmaceuticals. 2023; 16(11):1585. <https://doi.org/10.3390/ph16111585>
<https://www.mdpi.com/1424-8247/16/11/1585> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: ceftriaxona, colistimetato, ciprofloxacino, gentamicina, linezolid, meropenem, piperacilina/tazobactam, antibióticos que se asocian a infecciones

Resumen

La bacteria anaerobia grampositiva *Clostridioides difficile* (CD) puede producir una gran cantidad de exotoxinas, contribuyendo a las infecciones nosocomiales, y es la causa más frecuente de diarrea infecciosa asociada a los servicios de salud. Utilizando las notificaciones espontáneas de casos individuales de problemas de seguridad de EudraVigilance (EV), realizamos un análisis descriptivo de los casos de infección por *Clostridioides difficile* (ICD) que notificaron de forma espontánea una reacción adversa relacionada con el uso de ceftriaxona, colistimetato, ciprofloxacino, gentamicina, linezolid, meropenem y piperacilina/tazobactam.

La mayoría de las notificaciones de RAMI registradas en EV relacionadas con la ICD se asociaron a la ceftriaxona (33%), la

ciprofloxacina (28%) y la piperacilina/tazobactam (21%). Además, el análisis de desproporcionalidad mostró que todos los antibióticos estudiados tenían menor probabilidad de notificación que la clindamicina.

Solo con los datos de EV, no se puede establecer una relación causal entre un medicamento y la aparición de una reacción adversa, ya que los fenómenos de infranotificación, sobrenotificación y sesgo de notificación pueden influir en los resultados.

Basándose en el análisis de los datos recogidos, este estudio subraya la importancia de los programas de vigilancia y seguimiento del consumo de antibióticos. Además, es esencial utilizar pruebas de laboratorio estandarizadas para definir con exactitud la naturaleza de la ICD. Para prevenir esta infección, los especialistas deben colaborar y adherirse de forma estricta a los programas de administración de antibióticos, las prácticas de higiene y los protocolos de aislamiento.

Aumento de consumo de antibióticos en la cría de animales para la alimentación

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: antibióticos de importancia médica, antibióticos en veterinaria, resistencia a los antibióticos, tetraciclinas, macrólidos

Según un artículo de Ed Silverman [1], la venta de antibióticos de importancia médica administrados al ganado aumentó un 4% en EE UU en 2022, lo que llevó a los defensores a quejarse de que no se está haciendo lo suficiente para frustrar la resistencia a los antibióticos.

La venta y distribución de tetraciclina, que representaba el 65% de los antibióticos de importancia médica administrados al ganado, aumentó un 4%, y la venta y distribución de macrólidos, que representaron el 9% de las ventas nacionales totales de dichos medicamentos, aumentó un 8%.

Estas cifras son desalentadoras para muchos, incluyendo para Niman Ranch, una red de más de 600 agricultores y ganaderos familiares independientes que producen carne de cerdo, ternera y cordero sin antibióticos.

A pesar de este aumento, los datos de la FDA mostraron una disminución del 36% en la venta de antibióticos de importancia médica administrados a estos animales productores de alimentos desde 2015, cuando alcanzaron su punto máximo. El informe también señaló que las ventas habían caído un 32% desde 2012, cuando se empezaron a recopilar los datos en respuesta a las preocupaciones por la resistencia a los antibióticos debido a los medicamentos administrados al ganado.

Un portavoz del Instituto de Salud Animal, un grupo comercial de fabricantes de medicamentos que comercializan antibióticos para su uso en ganado productor de alimentos, dijo que “no se pueden sacar muchas conclusiones de este informe que muestra

pocos cambios en las ventas de antibióticos. Además de las debilidades inherentes a los datos de ventas, varios factores influyen en el uso de antibióticos, incluido el número de animales y las amenazas de enfermedades. Sin embargo, para otros “El informe ilustra claramente el fracaso de la industria ganadera estadounidense y del enfoque de la FDA ante el problema del uso excesivo de antibióticos”, dijo Steven Roach, que dirige el programa de alimentos seguros y saludables de la organización sin ánimo de lucro Food Animal Concerns Trust, que aspira a limitar el uso de antibióticos en veterinaria.

En cambio, en Europa, en 2022, las ventas de antibióticos en veterinarios disminuyeron en un 12,7% respecto al año anterior, según un informe publicado el mes pasado por la Agencia Europea de Medicamentos, que evaluó los datos proporcionados por 31 países del Espacio Económico Europeo, así como Reino Unido y Suiza.

En 2017, la FDA inició un programa voluntario para alentar a los fabricantes de medicamentos a eliminar el texto del etiquetado de los productos que indica que los antibióticos pueden usarse para aumentar de peso en el ganado. Pero los antibióticos aún se pueden usar para prevenir y tratar enfermedades, lo que los grupos defensores argumentan que es una laguna jurídica, porque muchos antibióticos aprobados para el aumento de peso también lo están para prevenir y tratar enfermedades.

Fuente Original

1. Ed Silverman. Amid fears of superbugs, sales of antibiotics used in food-producing livestock rose last year. Stanews, Dec. 11, 2023. <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/12/11/antibiotics-antimicrobials-food-livestock-cattle-cows-pig-hog-poultry-chickens-fda-rancher-farmer/>

Guía AWaRe (Acceso, Precaución y Reserva) de la OMS para el uso de antibióticos - Infografías

OMS, 5 de febrero de 2024

<https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2022.02>

La resistencia a los antimicrobianos (RAMI) es una amenaza para la salud y el desarrollo mundiales y contribuye a millones de muertes en todo el mundo cada año. El uso inadecuado y excesivo de antibióticos está provocando un aumento de la RAMI y está afectando negativamente a la efectividad de estos medicamentos críticos. A través del Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, la OMS está trabajando para mejorar la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y reducir el consumo inapropiado de antibióticos.

Se reconoce la necesidad de contar con recursos sencillos para mejorar la calidad de la prescripción de antibióticos a nivel mundial. Con el fin de abordar esta necesidad, la OMS ha adoptado un enfoque pragmático para desarrollar directrices simples y prácticas sobre cómo utilizar los antibióticos.

El libro de la clasificación AWaRe de antibióticos de la OMS ofrece pautas concisas y basadas en la evidencia sobre la elección, dosis, vía de administración y duración del tratamiento antibiótico para más de 30 de las infecciones clínicas más frecuentes en niños y adultos, tanto en la atención primaria de salud como en el contexto hospitalario. La información de este libro respalda las recomendaciones sobre los antibióticos enumeradas en la Lista Modelo OMS de Medicamentos Esenciales y Medicamentos Esenciales para Niños y en la clasificación de antibióticos AWaRe de la OMS, cuyas siglas se refieren a «acceso-precaución-reserva».

El libro de la clasificación AWaRe de antibióticos de la OMS incluye infografías específicas para cada infección tanto en adultos como en niños, que proporcionan una guía de referencia de consulta rápida para los trabajadores de la salud en el lugar donde se presta la atención.

Datos nuevos revelan que un tercio de la población de 14 países de la Región Europea de la OMS consume antibióticos sin prescripción médica (*New data reveal a third of the population in 14 countries of the WHO European Region consumes antibiotics without a medical prescription*)

WHO, 23 November 2023

<https://www.who.int/europe/news/item/23-11-2023-control-antibiotic-misuse-or-the-drugs-won-t-work--warn-who-experts>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: automedicación, consumo de antibióticos sin receta médica, resistencia antimicrobiana, gestión apropiada de antibióticos

La OMS reconoce que la resistencia a los antimicrobianos (RAMI) es una de las 10 amenazas principales para la salud pública mundial, y se estima que en el mundo hay unos 5 millones de muertes anuales asociadas a la RAMI. Más de medio millón de estas muertes se producen en la Región Europea de la OMS, que comprende 53 Estados miembro de Europa y Asia central.

La RAMI se produce cuando los microorganismos desarrollan capacidad para resistir a los fármacos antimicrobianos que se suelen utilizar para eliminarlos y así tratar las infecciones. Los diversos tipos de antimicrobianos -como los antibióticos contra las bacterias, los antivirales contra los virus y los antifúngicos contra los hongos- atacan tipos específicos de microorganismos. Aunque la RAMI es un fenómeno natural, el desarrollo y la propagación de superbacterias se ven acelerados por el uso indebido de antimicrobianos, dificultando el tratamiento eficaz de las infecciones.

La alarmante realidad es que, sin una intervención inmediata, la RAMI podría provocar hasta 10 millones de muertes al año en 2050. Además, esta carga recae de forma desproporcionada en los países de ingresos bajos y medios, lo que agrava las desigualdades en salud del mundo.

Nuevos datos

La OMS/Europa ha realizado una encuesta estandarizada en más de una docena de países de la Región Europea de la OMS, concretamente en los Balcanes Occidentales, el Cáucaso y Asia central (incluida Turquía), que aporta datos sobre los conocimientos, actitudes y comportamientos en torno al uso de antibióticos y la RAMI. Es la primera encuesta de este tipo que se realiza en estos países, y todos ellos dieron su pleno apoyo a la investigación.

Los resultados se han publicado en la revista *Frontiers*. En la encuesta se utilizó la misma metodología y las mismas preguntas que en una encuesta establecida que se realiza periódicamente en la Unión Europea (UE). La realización de encuestas de este tipo, en estrecha colaboración con la Comisión Europea, permite que la OMS tenga una visión de conjunto paneuropea. Esta imagen clara de la situación actual permite supervisar los avances y en el futuro permitirá hacer una evaluación de las intervenciones.

En la encuesta participaron 8.221 personas de 14 países, la mitad de las cuales declararon haber tomado antibióticos orales en los últimos 12 meses. Los médicos prescribieron o administraron directamente la mayoría (67%) de los antibióticos. Las razones que mencionaron para tomar antibióticos fueron resfriados (24%), síntomas gripales (16%), dolor de garganta (21%) y tos (18%). Esto es motivo de preocupación porque estos síntomas suelen estar causados virus, que no responden al tratamiento con

antibióticos. La experiencia médica es esencial para hacer un diagnóstico correcto y determinar si el tratamiento apropiado es con antibióticos.

La encuesta también puso de manifiesto la falta de adherencia a la norma de solo consumir antibióticos bajo prescripción médica. En los 14 países, un tercio (33%) de los encuestados consumía antibióticos sin receta médica. En algunos países, más del 40% de los antibióticos se obtuvieron sin prescripción médica. En cambio, la encuesta equivalente realizada en toda la UE en 2022 reveló que solo el 8% de los encuestados consumía antibióticos sin receta.

La encuesta de la OMS/Europa también pone de relieve las lagunas en el conocimiento de la población; solo el 16% de los encuestados respondió correctamente a las 4 preguntas relacionadas con conceptos generales. Esto podría indicar que, inadvertidamente, la gente está tomando antibióticos por razones equivocadas. La mayoría de los encuestados (67%) era consciente de que el uso innecesario de antibióticos puede volverlos menos eficaces; sin embargo, casi la mitad (43%) dijo incorrectamente que los antibióticos son eficaces contra los virus (no lo son).

Igual de preocupante es el hecho de que sólo el 37% (y sólo el 23% en la investigación de la UE) declaró haber recibido alguna información sobre la importancia de evitar el uso innecesario de antibióticos durante el último año. Esto pone de manifiesto la urgente necesidad de mejorar comunicación en materia de salud pública, para que sea más clara y específica.

"Esta investigación muestra claramente la necesidad de educación y concienciación", declaró Robb Butler, director de la División de Enfermedades Transmisibles, Medio Ambiente y Salud de la OMS/Europa. "Todos los países de nuestra Región tienen normativas para proteger a los valiosos antibióticos de su uso indebido, por ejemplo, impidiendo la venta libre sin receta. La aplicación de estas normativas resolvería la mayor parte del uso indebido de antibióticos entre los seres humanos".

El Sr. Butler prosiguió: "Otros factores que impulsan la RAMI se originan en las normas sociales y culturales aprendidas en las comunidades, por ejemplo, no completar un tratamiento con antibióticos para guardar algunos para la próxima vez que se enferme, o compartirlos con un pariente o vecino enfermo. Cambiar estos comportamientos aprendidos requiere tiempo, por lo que al planificar las intervenciones es imprescindible aprovechar al máximo los conocimientos culturales y de comportamiento".

Perspectivas conductuales y culturales

A medida que se intensifican los esfuerzos mundiales para controlar la RAMI, las ciencias sociales y del comportamiento se perfilan como áreas de conocimiento y experiencia cruciales, aunque infrutilizadas, que pueden orientar las intervenciones

para el control de la RAMI, aumentando radicalmente su impacto.

"El uso de medicamentos antimicrobianos está intrínsecamente ligado al comportamiento humano y profundamente arraigado en contextos sociales y culturales, moldeados por nuestras actitudes, políticas y por las opciones disponibles", comentó el Dr. Danilo Lo Fo Wong, Asesor Regional para el Control de la Resistencia a los Antimicrobianos.

"Conservar la eficacia de los medicamentos antimicrobianos requiere intervenciones en muchos niveles, como la vacunación oportuna, una mejor higiene y la reducción de la prescripción

inadecuada. Las ciencias del comportamiento y los análisis del contexto cultural desempeñan un papel fundamental a la hora de comprender y abordar todos estos comportamientos. Pueden proporcionar información crítica sobre las barreras y los impulsores del comportamiento, ayudando en el desarrollo de intervenciones efectivas", añadió el Dr. Lo Fo Wong.

"Alentamos y apoyamos a los países para que diseñen y lleven a cabo intervenciones conductuales específicas, utilizando la orientación proporcionada en nuestra metodología TAP (Adaptación de los programas de resistencia a los antimicrobianos).

Los debates de CA+ de la OMS sobre el acceso a patógenos y la distribución de beneficios: situación actual

(The WHO CA+ discussions on pathogen access and benefit sharing: State of play)

Nirmalya Syam

South Centre, Policy Brief No. 123, 14 de diciembre de 2023

<https://www.southcentre.int/policy-brief-123-14-december-2023/>

Este informe explora el alcance de un mecanismo de acceso a patógenos y distribución de beneficios (PABS) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como posible resultado de las negociaciones en curso en el Órgano Intergubernamental de Negociación (INB) de la OMS para un Convenio, Acuerdo u otro Instrumento de la OMS (WHO CA+) para la prevención, preparación, respuesta y recuperación ante pandemias (PPRR).

Tras siete sesiones del INB, persisten diferencias sustanciales entre los países desarrollados y en desarrollo sobre el sistema PABS. Aunque el texto contiene obligaciones específicas sobre el intercambio rápido de material patógeno e información sobre secuencias genéticas que reflejan el interés primordial de los países desarrollados por obtener dicho acceso fuera del marco del Protocolo de Nagoya del Convenio sobre la Diversidad Biológica

a través de un instrumento especializado de la OMS como el sistema PABS en el marco del CA+ de la OMS, el texto actual sigue siendo deficiente en cuanto a la puesta en práctica efectiva de un reparto justo y equitativo de los beneficios.

Para ello, es fundamental que en las disposiciones por las que se establece el sistema PABS se incluyan disposiciones detalladas sobre los acuerdos normalizados de transferencia de material, el acceso a los datos relativos a su información sobre secuencias genómicas y obligaciones específicas sobre la distribución de beneficios monetarios y no monetarios por parte de los receptores de material patógeno e información sobre secuencias. Por lo tanto, es importante que las propuestas que han hecho a este respecto los países en desarrollo se incorporen al proyecto de texto de negociación.

Mejorado la prescripción de antibióticos al dar el alta hospitalaria

(Combating Inappropriate Abx Prescribing at Hospital Discharge)

Gina Shaw

Pharmacy Practice News, 4 de diciembre de 2023

<https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/12-23/Combating-Inappropriate-Abx-Prescribing-at-Hospital-Discharge/72278>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: transferencia de pacientes entre servicios de salud, adherencia al tratamiento antibiótico, gestión de antibióticos al transferir al paciente, el farmacéutico y la gestión de antibióticos

Durante la reunión anual de expertos "IDWeek 2023" se dijo que sigue siendo frecuente prescribir antibióticos orales de forma inadecuada al dar el alta hospitalaria. Sin embargo, se sabe que aun modestas intervenciones específicas al transferir al paciente de un servicio de salud a otro pueden tener un impacto significativo.

Para poner un ejemplo, el programa de gestión de antimicrobianos (ASP) del Sistema de Salud Henry Ford evaluó un solo mes de prescripciones de quinolonas en el momento de dar de alta a pacientes adultos. La evaluación de un total de 855

días de terapia para 100 pacientes seleccionados al azar reveló que el 18% de las prescripciones de quinolonas no se adherían a las recomendaciones de la FDA, informó Nicholas J. Mercurio, PharmD, farmacéutico que vigila la gestión adecuada de antimicrobianos en Maine Medical Center, que en el momento de hacer el análisis formaba parte del personal de Henry Ford

El Dr. Mercurio también citó un estudio de Vaughn et al, que encontró que casi la mitad de los pacientes que recibieron tratamiento por infección usaban los antibióticos de forma inadecuada en el momento del alta: el 56,9% tenían neumonía y el 38,7% tenían una infección del tracto urinario. La categoría más frecuente de prescripción inadecuada fue la duración excesiva; en el caso de la neumonía, el 63,1% de los días por los

que se prescribieron después del alta representaban una duración excesiva (Clin Infect Dis 2021;73[11]:e4499-e4506).

"La duración excesiva es un factor importante en la prescripción inadecuada de antibióticos al dar el alta, y la mayor parte de esa duración excesiva se refiere al periodo después del alta", dijo el Dr. Mercurio. "Y cada día importa. En un estudio que involucró a dos grandes cohortes de pacientes que recibieron antibióticos para la neumonía, aproximadamente uno de cada cinco desarrolló eventos adversos, y el riesgo relativo de desarrollar *Clostridioides difficile* aumentó en un 9% con cada día de tratamiento con antibióticos. Estas cosas importan" (JAMA Intern Med 2017;177[9]:1308-1315).

El Dr. Mercurio citó cinco pasos clave para diseñar un programa sólido de intervención:

1. Identificar las necesidades y oportunidades locales. "La gente se identifica con los datos locales", dijo. "Se puede presentar literatura general, pero algunas personas sólo responderán a 'lo que está pasando en mi hospital'".
2. Hacer un análisis de brechas para evaluar nueve áreas de competencia clave (Ver el recuadro). "Una vez haya identificado sus oportunidades, lo siguiente que debe hacer es identificar a las partes interesadas y formar su equipo, esto incluye jefes de departamento, líderes de división, médicos prescriptores, enfermeras, farmacéuticos clínicos y gerentes de farmacias para pacientes ambulatorios. También necesitará un buen equipo informático".
3. Determine qué intervención se adapta mejor a los recursos que tiene disponibles. "La revisión específica que se hace al momento de dar el alta, por ejemplo, significa que hay que tener a alguien que observe los datos en el momento del alta, mientras que las intervenciones que utilizan las historias clínicas electrónicas, como los mensajes para guiar la selección y la duración de los tratamientos pueden requerir menos recursos humanos, pero hay que hacer mucha educación inicial", dijo el Dr. Mercurio.
4. Diseñar un diagrama de flujo de trabajo. El plan debe incluir los siguientes elementos:
 - o identificación del paciente, utilizando herramientas de detección y ayudándose con la historia clínica electrónica;
 - o los responsables de la gestión de antibióticos y los equipos de atención primaria deben hacer una evaluación de la farmacoterapia, utilizando guías locales para la selección y la determinación de la dosis y la duración de los antibióticos;
 - o valoración para el alta, a través del diálogo entre el farmacéutico y el equipo de atención primaria; y
 - o colocación de la orden de alta con nota de transición de atención.
5. Medir y monitorear el éxito de la intervención. "No lo configures y lo olvides", dijo el Dr. Mercurio. "Comparte tus éxitos, tus oportunidades y dificultades para mejorar. Contamos con un gran cartel que se actualiza cada mes, mostrando la cantidad de pacientes atendidos y la adherencia a la implementación de los protocolos. La retroalimentación positiva, tanto pública como individual, es importante".

Nueve capacidades que se deben evaluar durante el análisis de brechas

1. Datos y medidas locales sobre la prescripción de antibióticos durante las transferencias de la atención
2. Guías para tratar infecciones que incluyan la duración óptima del tratamiento
3. Recetas electrónicas para dar el alta con fechas que indiquen el final del tratamiento
4. Un equipo de gestión de antimicrobianos que optimice el uso de los antimicrobianos antes del alta
5. Planes de tratamiento con notas/plantillas estándar que incluyan la duración de la terapia y el plan de seguimiento
6. Un mecanismo establecido para identificar a los pacientes que se acercan al alta
7. Un equipo para gestionar las transferencias de atención que incluya a prescriptores, enfermeras, farmacéuticos y administradores de casos.
8. Un modelo de negocio para implementar la administración de antimicrobianos durante las transferencias a otros servicios de salud.
9. Un proceso para garantizar que el paciente tenga acceso al antimicrobiano que se le prescribe al darlo de alta.

Hay publicaciones que indican que las intervenciones que utilizan las historias clínicas electrónicas han demostrado ser exitosas. Por ejemplo, en el caso de las infecciones urinarias, una política para eliminar los resultados de susceptibilidad de las muestras *Klebsiella* y *Escherichia coli* pansusceptibles a las fluoroquinolonas resultó en una disminución significativa de las prescripciones de este grupo de antibióticos al dar el alta, según un estudio reciente publicado por investigadores de la Universidad de Oklahoma (Open Forum Infect Dis 2023;10[10]:ofad459). En otro estudio, la implementación de prescripciones de antibióticos fijas para cada indicación mejoró significativamente el uso de antibióticos en el departamento de emergencias: la selección adecuada aumentó del 61% al 80%, la dosis adecuada del 67% al 78% y la duración adecuada del 26% al 34% (Am J Emerg Med 2023;69:5-10). Los planes de auditoría y retroalimentación sobre los antibióticos que se prescriben al dar el alta también han demostrado ser exitosos en varios estudios, señaló el Dr. Mercurio.

Más evidencia para planificar mejor los antibióticos al dar el alta

Otros resúmenes presentados en IDWeek también abordaron la efectividad y la importancia de las intervenciones destinadas a mejorar la prescripción adecuada de antibióticos al dar el alta hospitalaria. Un estudio de autores del Henry Ford Health System (resumen 1201), por ejemplo, encontró que la implementación de una herramienta para puntuar la gestión de los antimicrobianos durante las transferencias de la atención (TOC) de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dirigida por farmacéuticos dio como resultado un aumento del 13 % en la puntuación de pauta antibiótica optimizada al momento del alta, del 69% al 82%. Es más, las intervenciones del farmacéutico en las TOC aumentaron del 4% al 25% en el grupo de intervención.

"Para mejorar la sostenibilidad de este servicio de farmacia, el sistema de puntuación electrónica, que incluía la variable electrónica ASP TOC, se implementó a través de la historia clínica electrónica y lo utilizaron los farmacéuticos hospitalarios

para identificar y priorizar las intervenciones", dijo la autora principal Ana Christina Belza, PharmD, farmacéutica clínica. "Se emitiría una señal en las siguientes circunstancias: prescripción de ceftriaxona, doxiciclina, azitromicina, ampicilina-sulbactam o moxifloxacino; prescripción de antibióticos por 48 horas o más; y prescripción para infecciones del tracto respiratorio inferior.

Luego, el farmacéutico completaría la intervención, incluyendo la fecha de finalización del tratamiento antibiótico prescrito en el momento del alta, la redacción de una nota de progreso ASP TOC y la introducción de la orden de alta para que la finalice el médico".

Europa. Medicamentos que contienen azitromicina – procedimiento de arbitraje

AEMPS, 24 de noviembre de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-noviembre-2023/>

A petición de la Comisión Europea, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha iniciado un procedimiento de arbitraje de los medicamentos que, administrados por vía oral o inyectables, contienen el antibiótico azitromicina.

La resistencia antimicrobiana contra la azitromicina está aumentando en la Unión Europea. Por lo tanto, y en vista del amplio uso de estos medicamentos, se considera justificada una reevaluación de los beneficios y riesgos de la azitromicina para todas las indicaciones autorizadas, para optimizar su uso y minimizar el riesgo de desarrollo de dichas resistencias antimicrobianas.

Muchos medicamentos que contienen azitromicina han estado en uso durante décadas y fueron autorizados por procedimientos nacionales en la UE. Esto ha dado lugar a grandes diferencias en la información sobre el producto en lo que respecta a las indicaciones, la dosis y la duración del tratamiento, así como la información pertinente sobre seguridad. Estas diferencias pueden entrar en conflicto con el uso racional de los antibióticos y su administración y pueden dar lugar a un mayor desarrollo de resistencias a la azitromicina.

El CHMP revisará toda la información disponible sobre los beneficios y riesgos de la azitromicina. A continuación, hará una recomendación sobre la conveniencia de modificar sus usos aprobados en los Estados miembros de la Unión Europea.

En España se hace un consumo excesivo de antibióticos para tratar el dolor de muelas, la cistitis y el catarro

El Global, 17 noviembre 2023

<https://elglobal.es/farmacia/en-espana-se-hace-un-consumo-excesivo-de-antibioticos-para-tratar-el-dolor-de-muelas-la-cistitis-y-el-catarro/>

Según el último Observatorio de Tendencias de Cofares, entre el 44 y el 98 por ciento de las prescripciones de antibióticos para las infecciones del tracto respiratorio se clasifican como inapropiadas

Alrededor de 35.000 personas mueren cada año en Europa como consecuencia de infecciones resistentes, aproximadamente 4.000 de ellas en España, tal y como revela el último Observatorio de Tendencias Cofares: "La Resistencia Antibacteriana, ¿una amenaza para la salud pública?" [1]. Se trata de una iniciativa elaborada en el marco de la "Semana Mundial de Concienciación sobre la Resistencia a los Antimicrobianos", -impulsada por la Organización Mundial de la Salud, bajo el lema "Prevenamos juntos la resistencia a los antimicrobianos"- y que se celebra del 18 al 24 de noviembre.

Para desarrollar el Observatorio de Tendencias Cofares se ha analizado, por una parte, la evolución de la demanda en farmacias de medicamentos antibióticos en los últimos años, y una investigación documental y bibliográfica para avanzar en el conocimiento de las patologías donde más se prescribe este tipo de fármacos. Entre sus principales conclusiones, este trabajo pone de manifiesto que se prescribe en exceso este tipo de fármacos en patologías comunes, tales como el dolor de muelas, las infecciones de tracto urinario y las infecciones invernales que afectan a la nariz, los oídos y la garganta.

Uso inadecuado de los antibióticos

Asimismo, de los resultados obtenidos también se desprende que en odontología se prescriben en torno al 10 por ciento del total de los antibióticos consumidos, de los cuales, se estima que en el 70 por ciento de los casos estas prescripciones no se consideran adecuadas.

En paralelo, se observa que las infecciones del tracto urinario (ITU) son la segunda causa más frecuente de prescripción de antibióticos, después de las infecciones respiratorias. De hecho, una de cada cuatro mujeres recibe antibióticos inadecuados como tratamiento.

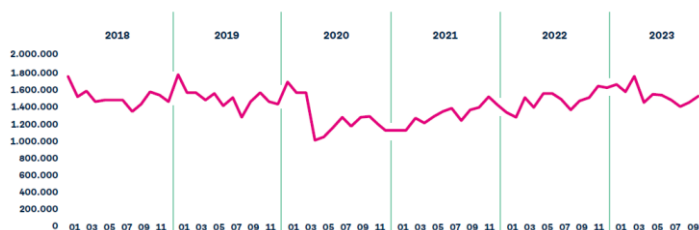
En lo que respecta a las infecciones respiratorias, se concluye que la mayor parte de los síntomas de las enfermedades invernales pueden aliviarse con otros medicamentos que pueden adquirirse sin receta en la farmacia. De hecho, entre el 44 por ciento y el 98 por ciento de las prescripciones de antibióticos para las infecciones del tracto respiratorio se clasifican como inapropiadas. En este sentido, cobra especial importancia el papel del farmacéutico, quien puede recomendar y aconsejar sobre el mejor medicamento que administrar, evitando así un consumo excesivo de antibióticos.

Evolución de la demanda en las farmacias

El análisis del Observatorio de Tendencias Cofares recoge que en los años previos a la irrupción de la pandemia de la COVID-19 existía un patrón estacional de la demanda de antibióticos, que contemplaba volúmenes significativos en seis de los doce meses del año y máximos absolutos y relativos en las estaciones de

otoño e invierno. Un patrón que se vio alterado en la temporada 2020-2021, al registrarse una significativa disminución de la demanda. Esto es consecuencia de la llegada de la pandemia y las correspondientes medidas de protección instauradas: el confinamiento domiciliario, la distancia social, el uso sistemático de la mascarilla y la higiene de manos.

Tras la relajación de estas restricciones, vuelve a aparecer a partir del otoño de 2021 un patrón similar al prepandémico, aunque sin alcanzar hasta la fecha los mismos niveles de demanda. Este comportamiento se observa a nivel nacional y se replica en la mayoría de las comunidades.



Evolución de la demanda de antibióticos.

En lo que respecta a la demanda acumulada de medicamentos antibióticos se ha observado un aumento del tres por ciento en volumen de unidades respecto a los niveles prepandemia. Las comunidades autónomas con más peso y crecimiento en la demanda de este tipo de fármacos son: Madrid, Comunidad Valenciana y Andalucía.



Hacer frente a una amenaza mundial, un trabajo de todos

Reducir la prescripción inapropiada de antibióticos es crucial para combatir la creciente amenaza global de la resistencia a los antimicrobianos. Para mejorar el seguimiento de las pautas, es fundamental comprender las barreras que obstaculizan este objetivo. Esta comprensión permitirá dirigir intervenciones efectivas, tanto para médicos como para pacientes, mejorando así la implementación de prácticas más adecuadas.

Paralelamente, es necesario que la comunidad científica diseñe nuevos antibióticos o enfoques terapéuticos innovadores para el

tratamiento de las infecciones resistentes a los antibióticos, ya que los patógenos han evolucionado y han generado resistencia a múltiples antibióticos y su tratamiento se está volviendo problemático.

Oportunidades para combatir la resistencia antibacteriana

Los programas de gestión de antibioterapia son estrategias multidisciplinarias que mediante la coordinación de distintos agentes sanitarios buscan optimizar el potencial terapéutico de los antibióticos y minimizar la aparición y propagación de resistencias a los antimicrobianos. Por ello, los farmacéuticos, una vez más, pueden desempeñar un papel crucial en dichos programas, tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario.

Los programas piloto en las farmacias comunitarias han dado resultados positivos en la promoción y educación de los pacientes sobre la administración de los tratamientos antibacterianos. Concretamente, han mostrado beneficios en la reducción de las expectativas de los pacientes a recibir antibióticos en infecciones autolimitadas y a su vez disminuyendo la presión sobre médicos de atención primaria en la prescripción. Además, han permitido recopilar datos relevantes acerca de las propias infecciones, los factores de riesgo, las alergias y los conocimientos que hay sobre los antibióticos entre la población general.

Las farmacias comunitarias están bien posicionadas para contribuir significativamente a la implementación de programas de información y prevención en el uso de antibióticos, ya que pueden participar activamente en la educación del paciente, promover el uso racional de antibióticos y proporcionar asesoramiento adecuado sobre la adherencia a la medicación y los posibles efectos adversos.

El papel del medio ambiente

La principal causa de la diseminación de resistencias en el medioambiente es la actividad humana. Las resistencias circulan libremente a través de los distintos compartimentos, pero los ambientes que han sido modificados o de alguna manera influenciados por la acción humana son los que mayor impacto generan en la abundancia y diversificación de dichas resistencias, poniendo en riesgo el futuro de la medicina humana y animal.

La existencia de residuos de antibióticos en el suelo, agua, sedimentos y seres vivos tiene un papel determinante en la conservación, propagación y difusión de genes de resistencia en el entorno. Entender a fondo el comportamiento ambiental de los antibióticos resulta de gran utilidad en la batalla contra la resistencia a estos fármacos.

Referencia

Cofares. Observatorio de Tendencias Cofares: "La Resistencia Antibacteriana, ¿una amenaza para la salud pública?" 2023 https://www.cofares.es/documents/182611949/183583806/Informe_ANTIBIOTICOS.pdf

Cannabis Medicinal

Cannabidiol: en algunos casos efectos adversos graves y múltiples interacciones farmacológicas

(Cannabidiol: sometimes serious adverse effects, and multiple drug interactions)

Prescrire International 2023; 32 (252): 244

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (1)

Tags: CBD, cannabis, mairhuana, fetotoxicidad, problemas de salud por consumo de cannabis, cannabis y embarazo, cannabis y lactancia

● El cannabidiol (CBD) es un cannabinoide que está presente de manera natural en el cannabis y se usa como antiepiléptico. Algunos productos que contienen CBD se comercializan fuera del régimen regulatorio de los medicamentos y, en ocasiones, también contienen otros cannabinoides.

El cannabidiol actúa sobre diferentes receptores en el sistema nervioso central. Según los estudios in vitro, los efectos antiepilépticos del cannabidiol parecen estar asociados a una acción mediada por los receptores que regulan la concentración intracelular de calcio y la excitabilidad de las neuronas. A diferencia de algunas sustancias psicoactivas que están presentes en el cannabis, como el tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol y sus metabolitos parecen tener poca afinidad con los receptores de cannabinoides [1-3].

Algunas características del metabolismo del cannabidiol. El cannabidiol es un sustrato de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C19 del citocromo P450. También se metaboliza por glucuronidación mediante las enzimas UDP-glucuroniltransferasa (UGT) (UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7) [4,5].

La semivida de eliminación plasmática del cannabidiol es de aproximadamente 60 horas. La eliminación renal es mínima [4,5]. Los datos in vitro sugieren que el cannabidiol también inhibe las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 del citocromo P450, y las enzimas de la glucuronidación UGT1A9 y UGT2B7 [4,5]. También se ha propuesto que el cannabidiol inhibe la glucoproteína P, una proteína transportadora [4,5].

Dado que el metabolismo del cannabidiol es principalmente hepático, cuando hay trastornos de la función hepática se deberían usar dosis bajas para evitar sobredosis [4,5].

Perfil de efectos adversos del cannabidiol. El perfil de efectos adversos del cannabidiol consiste principalmente en:

- trastornos neuropsiquiátricos: debilidad, malestar, fatiga, somnolencia, insomnio, agresividad, irritabilidad, nerviosismo, pensamientos suicidas;
- lesión hepatocelular dependiente de la dosis;
- diarrea, pérdida del apetito, pérdida de peso;
- infecciones, incluyendo neumonía e infecciones de las vías urinarias;
- erupciones cutáneas;

- anemia;
- aumento de los niveles de creatinina en sangre;
- hipersalivación;
- retención urinaria [1-5].

Al igual que ocurre con otros antiepilépticos, después del uso de cannabidiol puede surgir una exacerbación de la frecuencia y la gravedad de las convulsiones (incluyendo el estado epiléptico) o la aparición de nuevos tipos de convulsiones en el paciente [4,5].

Se han notificado pensamientos y conductas suicidas en pacientes que tomaban un antiepiléptico para tratar diferentes problemas clínicos. Al igual que sucede con la mayoría de los antiepilépticos, la retirada del cannabidiol puede ocasionar un aumento de la frecuencia de los ataques o provocar la aparición del estado epiléptico [4,5].

Durante el embarazo. En estudios con animales, se demostró la fetotoxicidad del cannabidiol, ocasionando un aumento de la mortalidad embrionofetal, una reducción del peso al nacer y provocando las siguientes consecuencias a largo plazo: disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, trastornos neuroconductuales y trastornos de la reproducción. Los datos obtenidos en mujeres embarazadas son escasos para descartar un riesgo de malformaciones y trastornos del desarrollo neuropsicológico a largo plazo [5].

En el segundo y el tercer trimestre del embarazo y durante el nacimiento, se expone al feto y al recién nacido a los efectos adversos del cannabidiol.

Lactancia. Se dispone de muy pocos datos sobre la presencia de cannabidiol o de sus metabolitos en la leche materna para poder evaluar las consecuencias para el lactante o para la producción de leche [5].

Interacciones farmacológicas. El cannabidiol conlleva un riesgo de numerosas interacciones farmacológicas, en algunos casos con efectos adversos graves.

El uso simultáneo de un medicamento que tenga efectos adversos similares aumenta el riesgo de que ocurran. En el caso del cannabidiol, preocupan principalmente los medicamentos que también acarrear un riesgo de lesión hepática, trastornos mentales o anemia. Las interacciones farmacocinéticas se asocian a la acción inhibitoria del cannabidiol sobre varias isoenzimas del citocromo P450, los efectos inhibitorios sobre la glucuronidación y, posiblemente, también sobre la glucoproteína P transportadora. Por lo tanto, el cannabidiol puede provocar sobredosis de medicamentos que son sustratos de estos sistemas e infradosis de estos mismos medicamentos cuando se lo discontinúa. Las consecuencias clínicas de tales cambios en los

niveles de los medicamentos son especialmente preocupantes cuando los medicamentos afectados tienen un índice terapéutico estrecho.

Además, los inhibidores del citocromo P450 y los inhibidores de la glucuronidación pueden provocar una acumulación de *cannabidiol* y ocasionar síntomas de sobredosis [1-5].

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Cannabidiol (Epidyolex®) in epilepsy associated with tuberous sclerosis complex” *Prescrire Int* 2022; 31 (242): 264- 265.
2. 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.
3. “Cannabidiol”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 5 April 2023.
4. European Commission “SmPC-Epidyolex” 26 June 2022.
5. US FDA “Full prescribing information-Epidyolex” February 2022.

Trastorno por consumo de cannabis y riesgo posterior de depresión unipolar psicótica y no psicótica y trastorno bipolar (*Cannabis use disorder and subsequent risk of psychotic and nonpsychotic unipolar depression and bipolar disorder*)

Oskar Hougaard Jepsen, Annette Erlangsen, Merete Nordentoft, Carsten Hjorthøj

JAMA Psychiatry 2023;80(8):803-810. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.1256

<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2804862>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: efectos adversos del cannabis, consumo de cannabis

Importancia: El consumo de cannabis está aumentando en todo el mundo y se sospecha que está asociado con un mayor riesgo de trastornos psiquiátricos; sin embargo, la asociación con los trastornos afectivos no se ha estudiado suficientemente.

Objetivo: Analizar si el trastorno por consumo de cannabis (CUD) se asocia con un mayor riesgo de depresión unipolar psicótica y no psicótica y con trastorno bipolar, y comparar la asociación entre el trastorno por consumo de cannabis y los subtipos psicóticos y no psicóticos de estos diagnósticos.

Diseño, entorno y participantes: este estudio de cohorte prospectiva basado en la población que utilizó registros nacionales daneses incluyó a todas las personas nacidas en Dinamarca antes del 31 de diciembre de 2005, que estaban vivas, tenían al menos 16 años y vivieron en Dinamarca entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2021.

Exposición: Diagnóstico de CUD según los registros.

Principales resultados y medidas: El resultado principal fue el diagnóstico basado en registros de depresión unipolar o trastorno bipolar psicótico o no psicótico. Las asociaciones entre el trastorno por consumo de cannabis y los trastornos afectivos posteriores se estimaron como cocientes de riesgo (HR) utilizando la regresión de riesgos proporcionales de Cox con información sobre la evolución de CUD, ajustando por sexo;

trastorno por consumo de alcohol; trastorno por uso de sustancias; haber nacido en Dinamarca; año calendario; nivel educativo de los padres (el más alto alcanzado); trastorno de los padres por uso de cannabis, alcohol o sustancias; y trastornos afectivos de los padres.

Resultados: Se dio seguimiento a un total de 6.651.765 personas (50,3% mujeres) durante 119.526.786 personas-año. El trastorno por consumo de cannabis se asoció con un mayor riesgo de depresión unipolar (HR, 1,84; IC95%, 1,78-1,90), depresión unipolar psicótica (HR, 1,97; IC95%, 1,73-2,25) y depresión unipolar no psicótica (HR, 1,83; IC95%, 1,77-1,89). El consumo de cannabis se asoció con un mayor riesgo de trastorno bipolar en hombres (HR, 2,96; IC95%, 2,73-3,21) y mujeres (HR, 2,54; IC95%, 2,31-2,80), con el trastorno bipolar psicótico (HR, 4,05; IC95%, 3,52-4,65) y trastorno bipolar no psicótico en hombres (HR, 2,96; IC95%, 2,73-3,21) y mujeres (HR, 2,60; IC95%, 2,36-2,85). El trastorno por consumo de cannabis se asoció con un mayor riesgo de subtipos psicóticos que no psicóticos de trastorno bipolar (HR relativo, 1,48; IC del 95 %, 1,21-1,81), pero no con depresión unipolar (HR relativo, 1,08; IC del 95 %, 0,92-1,27).

Conclusiones y relevancia: Este estudio de cohorte poblacional encontró que el CUD se asoció con un mayor riesgo de trastorno bipolar psicótico y no psicótico y depresión unipolar. Estos hallazgos pueden informar las políticas sobre el estatus legal y el control del consumo de cannabis.

Artículo de revisión sobre el diagnóstico y tratamiento de problemas de salud relacionados con el consumo de cannabis

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: intoxicación por cannabis, problema de ansiedad inducido por cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno del sueño inducido por cannabis, delirio inducido por cannabis, abstinencia de cannabis, trastorno por uso de cannabis

El NEJM acaba de publicar un artículo [1] que revisa el diagnóstico y tratamiento de siete problemas de salud

relacionados con el consumo de cannabis que se describen en la quinta edición del Manual de Diagnóstico y Estadísticas de Trastornos de Salud Mental (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, text revision DSM-5-TR*) [2].

Cuadro 1. Trastornos relacionados con el consumo de cannabis que se mencionan en DSM-5 TR

Problema agudo (que suele durar <24 horas)
Intoxicación por cannabis
Problemas subagudos (suelen durar <1 mes)
Problema de ansiedad inducido por cannabis
Trastorno psicótico inducido por cannabis
Trastorno del sueño inducido por cannabis
Delio inducido por cannabis
Abstinencia de cannabis
Trastorno por uso de cannabis

El artículo empieza diciendo que el Cannabis (o marihuana) es un término amplio que se puede referir a una planta específica (género Cannabis), a las sustancias químicas contenidas en la planta, sus contrapartes y análogos sintéticos, y a los productos derivados de cualquiera de estas sustancias. La planta de cannabis contiene más de 500 sustancias químicas identificadas, muchas de las cuales no están bien caracterizadas farmacológicamente, entre ellas hay más de 125 fitocannabinoides. Los fitocannabinoides más estudiados son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). El THC se considera el principal compuesto psicoactivo del cannabis, responsable de muchos de sus efectos psicológicos y fisiológicos. El CBD también es psicoactivo (ansiolítico, analgésico y posiblemente antipsicótico), pero no genera euforia. También están presentes decenas de terpenos y flavonoides. Los terpenos confieren el olor distintivo que emiten los cogollos de cannabis.

Se estima que, en 2020, en todo el mundo, hubo 209 millones de personas de entre 15 y 64 años que consumieron cannabis, lo que representa alrededor del 4% de la población mundial en ese grupo de edad. El consumo de cannabis se asocia más fuertemente con un mayor riesgo de accidentes automovilísticos, tendencias suicidas y enfermedades cardiovasculares y pulmonares. La mayoría de las otras enfermedades y muertes asociadas al cannabis se deben probablemente a trastornos psiquiátricos coexistentes y al consumo de sustancias, más que al cannabis en sí. Se estima que, en EE UU, en 2021, el consumo de cannabis se asoció con un 10 % de las visitas a las salas de urgencias por problemas relacionados con drogas. Aún no se sabe si el consumo de cannabis se asocia de forma significativa con un aumento de la mortalidad por todas las causas.

El trastorno por consumo de cannabis, al igual que otros trastornos por consumo de sustancias, es un problema crónico y recurrente. La característica principal es la pérdida de control sobre su consumo, y se refleja en el consumo persistente de cannabis a pesar de las consecuencias adversas. En el Cuadro 2 se describen los criterios de diagnóstico específicos que aparecen en el DSM-5-TR3 (Ver Cuadro 2).

Los principales factores de riesgo para el desarrollo del trastorno por consumo de cannabis son la frecuencia y la duración del consumo de cannabis. El trastorno por consumo de cannabis suele ocurrir junto con otros problemas psiquiátricos, incluyendo otros trastornos por consumo de sustancias. Aproximadamente dos tercios de las personas diagnosticadas con un trastorno por consumo de cannabis tienen al menos otro trastorno por consumo de sustancias, los más frecuente es que se relacione con el alcohol o el tabaco. Casi la mitad de las personas con un

diagnóstico de trastorno por consumo de cannabis tienen un trastorno psiquiátrico diferente al trastorno por consumo de sustancias, más comúnmente depresión mayor, trastorno de estrés postraumático o trastorno de ansiedad generalizada. La coexistencia con un trastorno psiquiátrico se asocia con un trastorno por consumo de cannabis más grave y peor respuesta al tratamiento.

Cuadro 2. Criterios para el diagnóstico de trastorno por consumo de cannabis

Dificultad para controlar el uso de cannabis
1. Usar cannabis por más tiempo del planeado o en mayor cantidad de lo previsto
2. Fracaso en reducir o controlar el uso de cannabis, a pesar de querer hacerlo
3. Inversión de mucho tiempo tratando de obtener cannabis o utilizándolo o recuperándose por haberlo utilizado
4. Gran deseo de usar cannabis
Dificultades sociales por uso de cannabis
5. Imposibilidad para cumplir con las obligaciones en el trabajo, la escuela o la familia atribuibles al uso de cannabis
6. Seguir utilizando cannabis a pesar de los problemas con las relaciones interpersonales y sociales que le genera su uso
7. Abandonar o reducir el tiempo invertido en otras actividades debido al uso de cannabis
Uso peligroso de cannabis
8. Uso repetido de cannabis en situaciones físicamente peligrosas
9. Seguir usando cannabis a pesar de que la persona sabe que es probable que su uso le está causando problemas físicos o psicológicos
Indicaciones farmacológicas
10. Tolerancia. El uso crónico del cannabis hace que sus efectos disminuyan cuando se sigue usando en la misma cantidad, o se tiene que aumentar la cantidad de cannabis para obtener los mismos efectos
11. Abstinencia. Síndrome típico de abstinencia de cannabis o uso de cannabis para evitar tener un síndrome de abstinencia

El diagnóstico de trastorno por uso de cannabis requiere que se cumplan dos o más criterios en un plazo de 12 meses. Los casos leves requieren 2-3 criterios; los casos moderados deben presentar 4-5 criterios y los casos graves seis o más criterios. La remisión parcial se define como no alcanzar ningún criterio para el trastorno por uso de cannabis durante tres meses. Para cumplir los criterios de remisión completa se requiere no haber presentado ningún criterio durante doce meses.

Efectos adversos del consumo de cannabis a largo plazo

Las personas embarazadas que consumen cannabis exponen a sus bebés a esa sustancia. Esta exposición en el útero se asocia con un mayor riesgo de que el bebé tenga bajo peso al nacer, sea pequeño para la edad gestacional y tenga que ser admitido en la unidad de cuidados intensivos neonatales, pero el consumo de cannabis no se asocia con resultados maternos adversos. Todavía no está claro si la exposición en el útero se asocia, a largo plazo, con problemas en el desarrollo neurológico. Hay evidencia de

baja calidad de un deterioro sutil en la función cognitiva y un mayor riesgo de uso de sustancias y comportamiento delictivo durante la niñez y la adolescencia. El THC se excreta en la leche materna en concentraciones varias veces superiores a las concentraciones plasmáticas y puede persistir hasta 2 días después del consumo más reciente de cannabis. El consumo de cannabis cambia la composición de la leche materna; aumenta la concentración de lactosa y disminuye la concentración de inmunoglobulina A secretora (el principal anticuerpo que tiene la leche materna). Los efectos a largo plazo en los lactantes alimentados con leche materna no están claros; la mayoría de las mujeres que consumieron cannabis mientras amamantaban a un bebé también habían consumido cannabis durante el embarazo. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos desaconseja el consumo de cannabis durante el embarazo y la lactancia.

El síndrome de hiperemesis cannabinoide, una forma de síndrome de vómitos cíclicos que a menudo se acompaña de dolor abdominal, ocurre durante o dentro de las 48 horas posteriores al consumo frecuente e intenso de cannabis. El síndrome de hiperemesis cannabinoide es una de las principales razones de consulta a las salas de emergencia relacionadas con el cannabis, y representa alrededor del 10% de los pacientes con síndrome de vómitos cíclicos. El síndrome de hiperemesis

cannabinoide se distingue del síndrome de vómitos cíclicos por su asociación temporal con el consumo de cannabis, alivio con baños o duchas calientes y resolución con una abstinencia prolongada de cannabis. Los pacientes suelen tener dificultades para aceptar el diagnóstico y continúan consumiendo cannabis para automedicarse. Los síntomas del síndrome de hiperemesis cannabinoide se tratan con benzodiazepinas, haloperidol y capsaicina tópica. Los agentes antieméticos tradicionales suelen ser ineficaces.

Conclusiones

El trastorno por consumo de cannabis y el consumo intenso o prolongado de cannabis tiene efectos adversos sobre la salud física y psicológica.

Nota de Salud y Fármacos. Este artículo está muy bien referenciado y puede ser de interés para todos aquellos que tratan a pacientes que consumen cannabis.

Referencia:

1. David A. Gorelick, M.D., Ph.D. Cannabis-Related Disorders and Toxic Effects. Heavy cannabis use has adverse effects on physical and mental health. Research is needed to better elucidate the pathophysiology of these effects and develop better treatments. *N Engl J Med* 2023; 389:2267-2275 DOI: 10.1056/NEJMra2212152

Exposición al cannabis y efectos adversos en el embarazo por problemas de la función placentaria (*Cannabis Exposure and Adverse Pregnancy Outcomes Related to Placental Function*).

Metz TD, Allshouse AA, McMillin GA, et al.

JAMA. 2023;330(22):2191–2199. doi:10.1001/jama.2023.21146

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2812642> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: consumo de cannabis y embarazo, inmunoensayo en orina para 11-nor-9-carboxi- Δ 9-tetrahidrocannabinol

Resumen

Importancia. El consumo de cannabis entre las personas en edad reproductiva está aumentando y los riesgos asociados con la exposición al cannabis durante el embarazo siguen siendo inciertos.

Objetivo. Evaluar la asociación entre el consumo materno de cannabis y los resultados adversos del embarazo que se sabe están relacionados con la función placentaria.

Diseño, entorno y participantes. Análisis secundario de los datos de personas nulíparas tratadas en ocho centros médicos de EE UU con muestras de orina almacenadas y datos resumidos de los resultados del embarazo. Se reclutó a las participantes en el Estudio de resultados del embarazo nulíparo: cohorte de seguimiento de futuras madres entre 2010 y 2013 (Nulliparous Pregnancy Outcomes Study: Monitoring Mothers-to-Be); Los ensayos y el análisis de los fármacos para este análisis secundario se completaron entre junio de 2020 y abril de 2023.

Exposición. La exposición al cannabis se determinó mediante inmunoensayo en orina para 11-nor-9-carboxi- Δ 9-tetrahidrocannabinol utilizando muestras de orina almacenadas congeladas que se recopilaron durante las visitas que se hicieron durante el estudio original en los siguientes momentos: edad gestacional del embarazo de 6 semanas y 0 días a 13 semanas y 6

días (visita 1); 16 semanas y 0 días a 21 semanas y 6 días (visita 2); y de 22 semanas y 0 días a 29 semanas y 6 días (visita 3). Los resultados positivos se confirmaron con cromatografía líquida y espectrometría de masas. El momento de la exposición al cannabis se definió como solo durante el primer trimestre o como exposición continua más allá del primer trimestre.

Resultado principal y medidas. El criterio de valoración primario fue de tipo dicotómico e incluyó: bebé pequeño para la edad gestacional, parto prematuro por indicación médica, muerte fetal o trastornos hipertensivos del embarazo, determinado a partir de la historia clínica electrónica por personal de investigación perinatal entrenado, y la adjudicación de los resultados la hicieron los investigadores del centro de investigación.

Resultados. De 10.038 participantes, 9.257 fueron elegibles para este análisis. De las 610 participantes (6,6%) que consumían cannabis, el 32,4% (n = 197) solo estuvieron expuestas al cannabis durante el primer trimestre y el 67,6% (n = 413) fueron expuestas más allá del primer trimestre. La exposición al cannabis se asoció con el resultado compuesto primario (25,9% en el grupo de exposición al cannabis frente a 17,4% en el grupo sin exposición; riesgo relativo ajustado, 1,27 [IC del 95%, 1,07-1,49]). En los análisis ponderados por puntuación de propensión después del ajuste por características sociodemográficas, índice de masa corporal, comorbilidades médicas y uso de nicotina, determinado mediante análisis de cotinina en orina. En un modelo de exposición al cannabis de tres categorías (sin

exposición, exposición solo durante el primer trimestre o exposición continua), el consumo de cannabis solo durante el primer trimestre no se asoció con el resultado compuesto primario; sin embargo, el consumo continuo de cannabis se asoció con el resultado compuesto primario (riesgo relativo ajustado, 1,32 [IC del 95 %, 1,09-1,60]).

Conclusiones y relevancia. En esta cohorte multicéntrica, el consumo materno de cannabis determinado mediante muestreo biológico se asoció con resultados adversos del embarazo relacionados con la disfunción placentaria.

Prescripción

Una revisión sistemática concluye que los procesos para actualizar las guías clínicas que se utilizan a nivel internacional carecen de coherencia y detalle

(Systematic review finds processes used internationally, to update clinical guidelines, lack consistency and detail)

Cardwell K, Quigley J, Clyne B et al

Evidence & Policy, 2023 19(4), 572-590. <https://doi.org/10.1332/174426421X16854447463061> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: proceso de elaboración de guías clínicas, priorización de las guías clínicas

Resumen

Antecedentes: Hay que actualizar las guías clínicas (CG) para garantizar que las recomendaciones siguen siendo válidas.

Fines y objetivos: Esta revisión sistemática identificó y describió los procesos de actualización de las guías clínicas más recientes, incluyendo los métodos de priorización que utilizan los grupos internacionales o nacionales que ofrecen orientación metodológica para desarrollar y actualizar dichas guías.

Métodos: Los manuales metodológicos se identificaron mediante búsquedas en una lista predefinida de organizaciones nacionales e internacionales y en la literatura gris. Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática (2011-2021) en Medline, Embase y la Biblioteca Cochrane para identificar artículos revisados por pares que describieran el desarrollo o la evaluación de los procesos de actualización. Un revisor extrajo los datos y un segundo los verificó. Dos revisores realizaron de forma independiente la evaluación de calidad, y se hizo una síntesis narrativa.

Hallazgos: En total, se incluyeron 16 manuales de 11 organizaciones y tres artículos revisados por pares. Pocos manuales proporcionaban detalles completos, más allá de si se indicaba una actualización, y generalmente no se describían los procesos para priorizar las actualizaciones ni los recursos necesarios; la terminología y las definiciones diferían entre las organizaciones. En general, los métodos de síntesis de la evidencia que se utilizaron para actualizar los guías fueron los mismos que se usan para escribir una guía nueva.

Discusión y conclusión: Actualizar los guías es fundamental para respaldar las políticas y la práctica clínica. Es un proceso iterativo que requiere muchos recursos y tiempo. Los grupos internacionales o nacionales que ofrecen orientación metodológica para desarrollar y actualizar las guías deberían considerar la posibilidad de ofrecer una orientación más integral y estandarizar la terminología utilizada para facilitar la actualización óptima de las guías y la priorización de las guías que se deben actualizar.

Comentario a la revisión de los criterios de Beers

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: actualización de los criterios de Beers, medicamentos para adultos mayores, benzodiacepinas, flurazepam, quazepam, fenopropeno, ketoprofeno, meclofenamato, bloqueador H₂, ranitidina, anticoagulación, inhibidores de SGLT-2, gliburida, glimepirida

Pharmacy Times [1] ha hecho un comentario a la reciente revisión de los criterios de Beers [2], y lo resumimos a continuación.

La Sociedad Estadounidense de Geriátrica (AGS) actualizó recientemente los Criterios de Beers con el objetivo de facilitar su uso y dejar más claras las recomendaciones. Estos criterios ayudan a los profesionales de la salud a prescribir adecuadamente a los adultos mayores (65 años o más).

La actualización mantuvo las mismas cinco categorías:

- medicamentos que deben usarse con precaución;
- medicamentos que se consideran potencialmente inapropiados;
- medicamentos potencialmente inapropiados en pacientes con ciertas enfermedades o síndromes;
- interacciones farmacológicas potencialmente inapropiadas; y
- medicamentos cuyas dosis deben ajustarse en función de la función renal.

Medicamentos/Criterios eliminados

Entre los medicamentos eliminados se incluyen las benzodiazepinas flurazepam y quazepam; los antiinflamatorios no esteroideos fenopropeno, ketoprofeno, meclofenamato y ácido mefenámico; y el bloqueador H₂ ranitidina. Estos medicamentos ya no están disponibles en EE UU o en 2021 los consumieron menos de 4.000 beneficiarios de Medicare.

Actualizaciones sobre anticoagulación

Se ha incluido a la warfarina y el rivaroxaban a la lista de productos a evitar en adultos mayores – aunque no se descarta por completo su uso, sobre todo cuando se tiene en cuenta la importancia de la adherencia.

Para la fibrilación auricular no valvular o el tromboembolismo venoso (TEV), se recomienda apixaban por encima de rivaroxaban, principalmente porque su riesgo de hemorragia grave es menor. Se han incluido las interacciones farmacológicas entre la warfarina y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) entre las interacciones que hay que evitar.

Se recomiendan otros anticoagulantes orales directos (ACOD) en lugar de dabigatrán. La recomendación establece “usar con precaución” al considerar el tratamiento con dabigatrán en los adultos mayores.

Se recomienda deprescribir la aspirina para la prevención primaria en los adultos mayores, por el riesgo de sangrado grave.

Actualizaciones de medicamentos contra la diabetes

La recomendación de evitar las sulfonilureas se limitaba a las sulfonilureas de acción prolongada, como la gliburida y la glimepirida, principalmente por su asociación con un riesgo elevado de hipoglucemia, pero ahora se añaden las glipizidas de acción corta y prolongada, porque se han asociado a riesgos de eventos cardiovasculares, incluyendo algunos mortales.

En los casos en que hay que prescribir sulfonilureas, ahora es preferible usar los agentes de acción corta que los de acción prolongada para mitigar el riesgo de hipoglucemia.

Hay que ser precavidos al usar los inhibidores de SGLT-2 por el riesgo potencial de infecciones urogenitales y de cetoacidosis diabética euglucémica (CAD). En caso de prescribirlos hay que monitorear la aparición de estos eventos adversos.

Medicamentos que aumentan los riesgos de caídas y fracturas

Se agregaron limitaciones al uso de gabapentinoides y relajantes músculo esqueléticos, porque pueden aumentar el riesgo de caídas y fracturas.

Otras actualizaciones

En las mujeres mayores no se debe iniciar el tratamiento con estrógenos, y se debe considerar su deprescripción.

Se debe tener en cuenta que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) aumentan el riesgo de neumonía y neoplasias malignas gastrointestinales, por lo que los tratamientos con IBP no deben superar las ocho semanas.

La nota concluye enfatizando que las recomendaciones de los Criterios Beers de AGS incluyen ciertas excepciones y su aplicación debe adaptarse a cada caso clínico específico y al paciente individual. Las decisiones clínicas basadas en los Criterios de Beers también deben tener en cuenta los objetivos, las necesidades y las características únicas del paciente.

Referencias

1. Aguayo A. Beers Criteria Updates Refine, Introduce New Drug Criteria. Pharmacy Times, 22 de diciembre de 2023. <https://www.pharmacytimes.com/view/beers-criteria-updates-refine-introduce-new-drug-criteria>
2. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2023;71(7):2052-2081.

Resultados de seguridad al cambiar entre biosimilares y biológicos de referencia: una revisión sistemática y metaanálisis

(Safety outcomes when switching between biosimilars and reference biologics: A systematic review and meta-analysis).

Herndon TM, Ausin C, Brahme NN, Schrieber SJ, Luo M, Andrada FC, et al.

PLoS ONE 2023;18(10): e0292231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292231>

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0292231> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Economía, Acceso y Precios* 2023; 23 (4)

Tags: intercambiabilidad de biológicos, uso seguro de biosimilares, equivalencia entre biosimilar y producto de referencia, abaratar los precios de los medicamentos

Resumen

Cada vez hay más biosimilares para tratar muchos trastornos graves, sin embargo, persiste cierta preocupación por prescribir un biosimilar cuando la condición del paciente permanece estable mientras recibe el biológico de referencia. Se identificaron estudios controlados aleatorizados y estudios de extensión que incluyeran un período de cambio de tratamiento hacia o a partir de un biosimilar y su biológico de referencia. Se utilizó información públicamente disponible que mantiene la FDA. Estos hallazgos se complementaron con datos de publicaciones revisadas por pares que contenían información no recogida en las revisiones de la FDA. Se identificaron 44 cambios de biológico de referencia a bisimilar, o viceversa, a partir de 31 estudios únicos para 21 biosimilares diferentes.

Los datos se extrajeron y sintetizaron siguiendo las directrices PRISMA. Se realizó un metaanálisis para estimar la diferencia de riesgo global entre los estudios. Se identificó a un total de 5.252 pacientes que cambiaron entre un biosimilar y su biológico de referencia (en ambos sentidos). Los datos de seguridad, incluyendo las muertes, los acontecimientos adversos graves y la interrupción del tratamiento, mostraron al hacer los cambios una diferencia de riesgo global (IC del 95%) de -0,00 (-0,00; 0,00), 0,00 (-0,01; 0,01) y -0,00 (-0,01; 0,00), respectivamente. Los datos de inmunogenicidad mostraron una incidencia similar de anticuerpos anti-fármaco y anticuerpos neutralizantes en pacientes que fueron cambiados a o desde un biosimilar a su biológico de referencia y en pacientes que no fueron cambiados. Los eventos adversos relacionados con la inmunidad, como la anafilaxia, las reacciones de hipersensibilidad y las reacciones en el lugar de la inyección, fueron similares en los pacientes a los que se les cambió el fármaco y en los que no. Esta primera revisión sistemática que utiliza métodos estadísticos para abordar el riesgo de cambiar a los pacientes entre biológicos de referencia y biosimilares no encuentra diferencias en los perfiles de

seguridad o las tasas de inmunogenicidad en los pacientes que cambiaron y los que permanecieron con un biológico de referencia o un biosimilar.

Eficacia comparativa y seguridad del fluticasona-salmeterol genérico frente al de marca comercial para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*Comparative Effectiveness and Safety of Generic Versus Brand-Name Fluticasone-Salmeterol to Treat Chronic Obstructive Pulmonary Disease*).

William B. Feldman, Aaron S. Kesselheim, Jerry Avorn, et al

Ann Intern Med. 2023;176:1047-1056. [Epub 8 August 2023]. Doi:[10.7326/M23-0615](https://doi.org/10.7326/M23-0615)

<https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M23-0615> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Economía, Acceso y Precios* 2023; 23 (4)

Tags: intercambiabilidad de biológicos, uso seguro de biosimilares, equivalencia entre biosimilar y producto de referencia, abaratar los precios de los medicamentos, tratamiento de la EPOC, inhaladores para EPOC, Wixela Inhub, fluticasona-salmeterol, Advair Diskus, fluticasona-salmeterol

Resumen

Antecedentes: En 2019, la FDA aprobó el primer inhalador genérico de mantenimiento para el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El inhalador, Wixela Inhub (fluticasona-salmeterol; Viatris), es una versión que puede sustituir al inhalador de polvo seco Advair Diskus (fluticasona-salmeterol; GlaxoSmithKline). Al aprobar productos genéricos complejos como los inhaladores, la FDA aplica un criterio especial de "ponderación de las pruebas". En este caso, se exigió a los fabricantes que realizaran un ensayo controlado aleatorizado en pacientes con asma, pero no con EPOC, aunque el producto recibió la aprobación para ambas indicaciones.

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de la fluticasona-salmeterol genérica (Wixela Inhub) y de marca (Advair Diskus) en pacientes con EPOC tratados en la atención habitual.

Diseño: Estudio de cohortes 1:1 emparejado por puntuación de propensión.

Entorno: Una gran base de datos longitudinal de los servicios de salud.

Pacientes: Adultos mayores de 40 años con diagnóstico de EPOC.

Medidas: Incidencia de la primera exacerbación moderada o grave de la EPOC (resultado de eficacia) e incidencia de la primera hospitalización por neumonía (resultado de seguridad) en los 365 días posteriores al ingreso en la cohorte.

Resultados: Entre 45.369 pacientes (27.305 usuarios de Advair Diskus y 18.064 usuarios de Wixela Inhub), se identificaron 10.012 pares emparejados para el análisis primario. En comparación con el uso de Advair Diskus, el uso de Wixela Inhub se asoció con una incidencia casi idéntica de primera exacerbación moderada o grave de la EPOC (cociente de riesgos [CRI], 0,97 [IC del 95%, 0,90 a 1,04]) y de primera hospitalización por neumonía (CRI, 0,99 [IC, 0,86 a 1,15]).

Limitaciones: Los periodos de seguimiento fueron cortos, lo que refleja la práctica clínica. No se puede excluir por completo la posibilidad de confusión residual.

Conclusiones: El uso de fluticasona-salmeterol genérico y de marca se asoció a resultados similares entre los pacientes con EPOC tratados en la práctica habitual.

Uso seguro de medicamentos en pacientes con cirrosis

Bol Inf Farmacoter Navar. 2023;31 (2):1-22

<https://doi.org/10.54095/BITN20233102> (de libre acceso en español)

La cirrosis es la fibrosis del hígado que se produce como consecuencia de diferentes mecanismos de daño hepático que llevan a la inflamación y generación de tejido cicatricial, produciendo nódulos. La cirrosis hepática afecta a la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos, por lo que es importante tenerla en cuenta a la hora de prescribir. La

gravedad y el pronóstico de la cirrosis se mide mediante la clasificación Child-Pugh.

El objetivo de este boletín es ayudar en la elección de la alternativa terapéutica más adecuada en pacientes con cirrosis, proporcionando unas pautas de seguridad y ajuste de dosis de los medicamentos más utilizados en atención primaria.

Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica: Una enfermedad difícil de tratar*(Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Disease that Is Difficult to Treat)**Worst Pills, Best Pills. Diciembre, 2023*Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(1)*

Tags: enfermedad del hígado graso no alcohólico, EHGNA, esteatohepatitis no alcohólica, EHNA, diagnóstico, ecografía o resonancia magnética, tomografía computarizada, biopsia hepática, tratamiento, dieta, actividad física

En la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) se acumula un exceso de grasa en el hígado, y esta acumulación no está relacionada con el consumo excesivo de alcohol [1]. Algunas personas con EHGNA desarrollan una forma de la enfermedad conocida como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), asociada a la inflamación del hígado. El daño hepático provocado por la inflamación puede derivar en cicatrización (fibrosis y cirrosis) e insuficiencia hepática, con sus múltiples complicaciones, como acumulación de líquido en el abdomen, hemorragia esofágica y cáncer de hígado. La principal causa de muerte asociada a la EHGNA es la enfermedad cardiovascular. Los expertos desconocen por qué algunas personas con EHGNA desarrollan EHNA y otras no. No existen medicamentos aprobados por la FDA para tratar ni la EHGNA ni la EHNA.

La prevalencia de la EHGNA en EE UU es de aproximadamente el 20% y la de EHNA del 3%-5% [2,3]. A la mayoría de los pacientes se les diagnostica EHGNA cuando tienen entre 40 y 60 años [4]. Se observó que entre el 71% y el 88% de los pacientes sometidos a cirugía de bypass gástrico por obesidad también padecían EHGNA [5]. En EE UU, la prevalencia de EHGNA ha aumentado con el tiempo. Concretamente, un estudio indicó que en 1994 la prevalencia era del 6%, y en 2008 era del 11% [6].

Etiología, diagnóstico y tratamiento

La causa de la EHGNA no se conoce bien. La enfermedad está relacionada con diversos trastornos metabólicos (uso de la energía), como el sobrepeso y niveles elevados de azúcar (hiperglucemia), colesterol o grasas (especialmente triglicéridos) en sangre [7-9]. Un estudio con 120 pacientes con EHNA sin diabetes manifiesta reveló que el 88% de los participantes padecía una enfermedad metabólica importante [10]. Cabe destacar que el foie gras (carne de hígado graso) es un modelo animal de EHGNA, ya que el hígado graso se cultiva induciendo la enfermedad en patos forzándolos a comer para promover un aumento de peso rápido y excesivo [11]. La EHGNA también se relaciona con el síndrome de ovario poliquístico, la apnea del sueño y la disminución de la actividad de las glándulas tiroideas y pituitaria [12]. La causa o causas de la EHNA son aún menos conocidas que las causas de la EHGNA.

La EHGNA suele detectarse por primera vez en los análisis de sangre que evalúan la función hepática, solicitados durante un chequeo médico [13]. Aunque los médicos pueden utilizar técnicas de imagen no invasivas (ecografía o resonancia magnética [RM]) para evaluar la presencia de EHGNA, se puede requerir el examen microscópico de una muestra de tejido hepático obtenida mediante una biopsia con aguja a través del abdomen para tener un diagnóstico definitivo. Un reciente artículo de *UpToDate* sobre el diagnóstico de la EHGNA subrayaba la incertidumbre del proceso diagnóstico y señalaba que la tomografía computarizada (TC) y la RM no son "suficientemente sensibles" a la inflamación y la fibrosis

hepáticas, y que en la actualidad "no existe un consenso claro sobre qué pacientes requieren una biopsia hepática" [14].

El tratamiento recomendado para la EHGNA es la pérdida de peso mediante dieta y ejercicio [15]. La pérdida de peso puede reducir la grasa hepática, la inflamación y la fibrosis. Otras recomendaciones son eliminar el consumo de alcohol, estar al día con las vacunas contra la hepatitis y evitar o reducir la dosis de medicamentos que pueden ser tóxicos para el hígado [16]. Un artículo de *Worst Pills, Best Pills News* de 2020 señala que más de 1.000 medicamentos y suplementos pueden ser tóxicos para el hígado [17]. Estos medicamentos incluyen el tamoxifeno (Soltamox) para el cáncer de mama, la amiodarona (Pacerone) para el ritmo cardíaco anormal, el metotrexato (Trexall, Xatmep) para el cáncer y la artritis reumatoide y el paracetamol (Tylenol) para aliviar el dolor [18]. En algunos pacientes con enfermedad progresiva puede ser necesario un trasplante de hígado.

Dado que la pérdida de peso es importante para el tratamiento de la EHGNA, la cirugía bariátrica es un posible abordaje para los pacientes obesos [19]. Un reciente ensayo clínico aleatorizado realizado en Italia con 288 pacientes reveló que, tras un año de seguimiento, para resolver la EHNA, la cirugía era más eficaz que los cambios en el estilo de vida y la atención médica habitual. Sin embargo, el ensayo no fue ciego (los pacientes y los investigadores sabían quién se sometía a la intervención quirúrgica) y se produjeron efectos adversos graves en 10 (6%) de los pacientes operados y en ninguno de los del grupo de estilo de vida. El papel de la cirugía bariátrica en el tratamiento de los pacientes con EHNA requiere más estudios.

La FDA no ha aprobado ningún medicamento contra la EHGNA o la EHNA

A diciembre de 2023 la FDA no ha aprobado ningún medicamento para la EHGNA y la EHNA, aunque se están estudiando [20]. A continuación se resumen algunos de ellos.

Los medicamentos para la diabetes conocidos como agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) han recibido una atención considerable como medicamentos para perder peso [21]. Sin embargo, faltan datos sobre su posible papel en el tratamiento de la EHGNA o la EHNA [22]. Entre las preocupaciones que suscita esta clase de medicación se incluyen el hecho de que se deben utilizar de por vida para evitar la recuperación de peso y que aumentan los riesgos de pancreatitis, así como de cáncer de páncreas y de tiroides [23].

Para los pacientes con EHNA y fibrosis importante, pero sin diabetes se ha sugerido la vitamina E en dosis altas. Sin embargo, los datos son contradictorios y poco convincentes. Además, existe la preocupación de que la administración de suplementos de vitamina E por encima de 400 unidades internacionales al día pueda aumentar el riesgo de muerte [24].

Se ha sugerido el uso de pioglitazona (Actos), que pertenece a una clase de fármacos conocidos como tiazolidinedionas, que se cree que actúan aumentando la sensibilidad del organismo a la

insulina, en pacientes con EHNA y diabetes tipo 2 [25,26]. Sin embargo, este medicamento se asocia a un mayor riesgo de aumento de peso (lo que no es bueno para los pacientes con EHNA), insuficiencia cardíaca y fractura ósea, entre otros problemas. El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* (*Public Citizen's Health Research Group*) la clasificó como medicamento "**No usar**" [27].

El ácido obetecólico (Ocaliva), un análogo de los ácidos biliares, fue aprobado por la FDA en 2016 para el tratamiento de determinados pacientes adultos con colangitis biliar primaria (degradación de los conductos biliares que recorren el hígado desencadenada por la autoinmunidad). El ácido obetecólico ha demostrado tener una eficacia limitada en la reducción de la fibrosis en la EHNA, pero no así en la resolución de la EHNA [28]. En mayo de 2023, la FDA convocó a su Comité Asesor de Medicamentos Gastrointestinales para debatir la aprobación acelerada de este medicamento para el tratamiento de la EHNA con fibrosis. En la audiencia pública de la reunión del comité asesor, el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* argumentó en contra de su aprobación acelerada porque el tratamiento no resolvía la EHNA y porque el tratamiento con ácido obetecólico, en comparación con el placebo, aumentaba el riesgo de efectos adversos, incluido el prurito (picor) y la enfermedad hepática inducida por medicamentos [29]. Coincidimos con los revisores de la FDA en que se desconoce la eficacia clínica del ácido obetecólico. El comité asesor votó 15-1 en contra de la aprobación acelerada [30].

Qué hacer

Si sospecha que padece EHNA o le han diagnosticado EHNA o EHNA, debe consultar con su médico para decidir cuál es el mejor tratamiento. La piedra angular del tratamiento son las modificaciones de la dieta y la actividad física para mantener una pérdida de peso sostenida. Aunque es posible que con el tiempo se establezca que los medicamentos para favorecer la pérdida de peso o los medicamentos para tratar directamente la EHNA o la EHNA desempeñan un papel en el tratamiento, en la actualidad no existen medicamentos aprobados por la FDA para ninguna de las dos enfermedades. En los individuos, la progresión de la EHNA sigue siendo incierta, ya que los datos recopilados en 11 estudios indican que en pacientes diagnosticados mediante biopsia hepática, la fibrosis empeora en aproximadamente el 34%, se estabiliza en el 43% y mejora en el 22% [31]. Esta misma recopilación de evidencia estimó además que la tasa promedio de empeoramiento de la fibrosis en la EHNA era de un estadio (rango de 0 [sin fibrosis] a 4 [grave, cirrosis]) cada 14 años, y de un estadio cada siete años en los pacientes con EHNA.

Referencias

- Mayo Clinic. Non-alcoholic liver disease. Overview. September 22, 2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/nonalcoholic-fatty-liver-disease/symptoms-causes/syc-20354567>. Accessed September 27, 2023.
- Antunes C, Azadfar M, Hoilat GJ, et al. Fatty liver. [Updated 2023 Jan 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- Sheth SG, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *UpToDate*. November 7, 2022.
- Ibid. p. 3
- Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(8):883-9.
- Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):524-530.e1.
- Mayo Clinic. Non-alcoholic liver disease. Overview. September 22, 2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/nonalcoholic-fatty-liver-disease/symptoms-causes/syc-20354567>. Accessed September 27, 2023.
- Antunes C, Azadfar M, Hoilat GJ, et al. Fatty Liver. [Updated 2023 Jan 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- Tendler DA. Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *UpToDate*. August 23, 2022.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917-23.
- Wikipedia. Fatty liver disease. https://en.wikipedia.org/wiki/Fatty_liver_disease#In_animal_s. September 9, 2023. Accessed September 27, 2023.
- Mayo Clinic. Non-alcoholic liver disease. Overview. September 22, 2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/nonalcoholic-fatty-liver-disease/symptoms-causes/syc-20354567>. Accessed September 27, 2023.
- Mayo Clinic. Non-alcoholic liver disease. Diagnosis and Treatment September 21, 2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/nonalcoholic-fatty-liver-disease/diagnosis-treatment/drc-20354573>. Accessed September 12, 2023.
- Sheth SG, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *UpToDate*. November 7, 2022.
- Antunes C, Azadfar M, Hoilat GJ, et al. Fatty Liver. [Updated 2023 Jan 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- Chopra S, Lai M. Management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *UpToDate*. June 26, 2023.
- Drug-Induced Liver Injury. *Worst Pills Best Pills News*. May 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1328>. Accessed September 27, 2023.
- Antunes C, Azadfar M, Hoilat GJ, et al. Fatty Liver. [Updated 2023 Jan 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, et al. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2023;401(10390):1786-1797.
- Mayo Clinic. Non-alcoholic liver disease. Diagnosis and Treatment September 21, 2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/nonalcoholic-fatty-liver-disease/diagnosis-treatment/drc-20354573>. Accessed September 27, 2023.
- Drug-Induced Liver Injury. *Worst Pills Best Pills News*. May 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1328>. Accessed September 22, 2023.
- Chopra S, Lai M. Management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *UpToDate*. June 26, 2023.
- Antunes Ibid.
- Chopra S, Lai M. Chopra S, Lai M. Management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *UpToDate*. June 26, 2023.
- Mayo Clinic. Non-alcoholic liver disease. Diagnosis and Treatment September 21, 2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/nonalcoholic-fatty-liver-disease/diagnosis-treatment/drc-20354573>. Accessed September 12, 2023.
- Leung PB, Davis AM, Kumar S. Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA*. 2023 Oct 16. doi: 10.1001/jama.2023.17935.
- Chopra S, Lai M. Management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *UpToDate*. June 26, 2023.
- Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(1):77-98.

29. Public Citizen's Health Research Group. Inadequate evidence, and safety concerns for accelerated approval for NDA# 212833 (obeticholic acid; Intercept Pharmaceuticals) for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. Testimony before the Food and Drug Administration's Gastrointestinal Drugs Advisory Committee. May 19, 2023. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2658.pdf>. Accessed September 27, 2023.
30. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Final minutes summary for the Gastrointestinal Drugs

Advisory Committee Meeting. June 16, 2023. <https://www.fda.gov/media/169627/download>. Accessed September 27, 2023.]

31. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643-54.e1-9.

Clindamicina: quemaduras en las mucosas (*Clindamycin: mucosal burns*)

Prescrire International, 2023; 32 (254): 303

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: administración correcta de clindamicina, úlcera esofágica por medicamentos, úlcera esofágica, bifosfonatos, tetraciclinas, dabigatrán

A principios de 2023, un centro regional de farmacovigilancia francés notificó un caso de esofagitis en un paciente de 64 años que estaba tomando clindamicina por vía oral —un antibiótico— para tratar una infección ósea. Tres días después de comenzar el tratamiento, experimentó una sensación de ardor en el estómago que empeoraba después de las comidas. Una endoscopia descubrió esofagitis en el tercio medio del esófago, una hernia hiatal y gastritis. Después de reemplazar la clindamicina oral por una fórmula inyectable y empezar a administrar un inhibidor de la bomba de protones, los problemas se aliviaron en ocho días [1].

En 2021, se publicó otro caso clínico: un hombre de 66 años que había recibido una prescripción de clindamicina después de un procedimiento dental. Tras ingerir una cápsula de 300 mg de clindamicina, sintió que se había atorado en su garganta. Experimentó dolor de garganta intenso, así como disfonía. Tosió y bebió agua durante casi una hora y logró escupir una pequeña parte de la cápsula. Una endoscopia gastrointestinal alta, junto con una laringoscopia, descubrieron inflamación de las mucosas con úlceras en diferentes tramos de la laringe y la faringe. Una nueva laringoscopia dos meses después mostró que las lesiones habían remitido [2].

Las úlceras esofágicas y la esofagitis son efectos adversos conocidos de la clindamicina administrada por vía oral [1]. El

contacto directo y prolongado con la mucosa esofágica provoca quemaduras relacionadas con su pH ácido. Existen factores que predisponen a la aparición de estas lesiones, como tomar clindamicina con poco líquido o justo antes de acostarse, y el peristaltismo esofágico reducido, en algunos casos asociado a medicamentos como las benzodiazepinas. El contacto prolongado con la laringe después de la aspiración también es una posibilidad que se debe considerar [1-3].

Existen otros medicamentos que acarrear un riesgo de úlceras esofágicas por el contacto directo con la mucosa, por ejemplo, los bisfosfonatos, las tetraciclinas (en particular la doxiciclina), los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), las tabletas de cloruro de potasio, el dabigatrán (Pradaxa) y el hierro [3].

En la práctica, es importante informar a los pacientes cómo deben tomar la *clindamicina* por vía oral y animarlos a buscar atención médica sin demora si experimentan dolor retroesternal o disfagia. Esto es muy importante ya que, desde mediados de 2023, el prospecto de la *clindamicina* le da muy poca atención a este problema, a diferencia del de la *doxiciclina*, por ejemplo.

Referencias

1. CRPV de Tours "Ulcérations œsophagiennes et clindamycine" *Les actualités en pharmacovigilance* 2023; (122): 3.
2. Rutt AL and Wang CE "Reaction to clindamycin causing laryngitis and esophagitis" *Ear Nose Throat J* 2021; 100 (6): 437-438.
3. Prescrire Rédaction "Fiche E6c. Ulcérations œsophagiennes médicamenteuses par contact direct" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Evaluación de la asociación entre la reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad y el impacto relativo y absoluto del tratamiento con estatinas: Una revisión sistemática con metaanálisis.

(*Evaluating the Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis*)

Byrne P, Demasi M, Jones M, Smith SM, O'Brien KK, DuBroff R.

JAMA Intern Med. 2022;182(5):474-481. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0134

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2790055> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: enfermedad cardiovascular, LDL, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular

Resumen

Importancia. La asociación entre la reducción de los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) inducida por las estatinas y la reducción absoluta del riesgo de problemas cardiovasculares individuales, en lugar de compuestos, como la

mortalidad por todas las causas, el infarto de miocardio o el ictus no está clara.

Objetivo. Valorar la asociación entre la reducción absoluta de los niveles de LDL-C por el tratamiento con estatinas con la mortalidad por todas las causas, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, para facilitar la toma de decisiones

compartidas entre los médicos y los pacientes, así como informar las guías clínicas y las políticas de salud cardiovascular.

Fuentes de datos. Se realizaron búsquedas en PubMed y Embase para identificar ensayos elegibles publicados desde enero de 1987 hasta junio de 2021.

Selección de estudios. Ensayos clínicos aleatorios grandes que analizaron la efectividad de las estatinas para reducir la mortalidad total y los resultados cardiovasculares, que tuvieran una duración planificada de 2 o más años, y que informaron cambios absolutos en los niveles de LDL-C. Las intervenciones consistieron en el tratamiento con estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa) frente a placebo o atención habitual. Los participantes eran hombres y mujeres mayores de 18 años.

Extracción y síntesis de datos. Tres revisores independientes extrajeron los datos y/o evaluaron la calidad metodológica y la certeza de las pruebas utilizando la herramienta de riesgo de sesgo 2 y GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Las diferencias de opinión se resolvieron por consenso. Se realizaron metaanálisis y una metarregresión.

Resultados y medidas principales. Resultado primario: mortalidad por todas las causas. Resultados secundarios: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular.

Hallazgos. Se incluyeron 21 ensayos en el análisis. El metaanálisis mostró reducciones del riesgo absoluto de 0,8% (IC del 95%, 0,4%-1,2%) para la mortalidad por todas las causas, de 1,3% (IC del 95%, 0,9%-1,7%) para el infarto de miocardio y de 0,4% (IC del 95%, 0,2%-0,6%) para el ictus, en los pacientes asignados al azar al tratamiento con estatinas, mientras que las reducciones del riesgo relativo fueron de 9% (IC del 95%, 5%-14%), 29% (IC del 95%, 22%-34%) y 14% (IC del 95%, 5%-22%) respectivamente. Una metarregresión que exploró la posible asociación mediadora de la magnitud de la reducción de LDL-C inducida por estatinas con los resultados no fue concluyente.

Conclusiones y relevancia. Los resultados de este metaanálisis sugieren que el tratamiento con estatinas aporta reducciones modestas en el riesgo absoluto de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en comparación con las reducciones del riesgo relativo, y la presencia de bastante heterogeneidad reduce la certeza de la evidencia. No se estableció una asociación concluyente entre las reducciones absolutas de los niveles de LDL-C y los resultados clínicos individuales. Estos resultados subrayan la importancia de discutir las reducciones absolutas del riesgo al tomar decisiones clínicas informadas con los pacientes individuales.

Mortalidad y morbilidad entre los hipertensos que reciben un diurético, un inhibidor de la ECA o un bloqueador de los canales de calcio. Análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado. (*Mortality and morbidity among individuals with hypertension receiving a diuretic, ACE inhibitor, or calcium channel blocker. A secondary analysis of a randomized clinical trial*)

Jose-Miguel Yamal, Journey Martinez, Mikala C. Osani et al

JAMA Netw Open. 2023;6(12):e2344998. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.44998

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2812523>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: riesgos del tratamiento antihipertensivo, enfermedad cardiovascular

Resumen

Importancia. El riesgo relativo de mortalidad y morbilidad a largo plazo entre los que consumen tratamientos antihipertensivos no está bien definido.

Objetivo. Determinar el riesgo a largo plazo que tuvieron los participantes en el ensayo, que fueron asignados al azar a recibir un diurético tiazídico, un bloqueador de los canales de calcio (BCC) o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) durante hasta 23 años, de experimentar resultados primarios y secundarios.

Diseño, entorno y participantes. Este análisis secundario preespecificado en el ensayo “Tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente para prevenir ataques cardíacos (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial o ALLHAT*)”, un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con comparador activo, dio seguimiento a los participantes de 55 años o más, con diagnóstico de hipertensión y al menos otro factor de riesgo de enfermedad coronaria durante un máximo de 23 años, desde el 23 de febrero de 1994 hasta el

31 de diciembre de 2017. Los participantes en el ensayo se vincularon con bases de datos administrativas para determinar la mortalidad posterior al ensayo (N = 32 804) y resultados de morbilidad (n = 22 754). El análisis estadístico se realizó entre enero de 2022 y octubre de 2023.

Intervenciones. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir un diurético tipo tiazida (n = 15.002), un BCC (n = 8.898) o un inhibidor de la ECA (n = 8.904), el periodo de seguimiento durante el ensayo fue de aproximadamente 4 a 8 años. y el seguimiento pasivo posterior al ensayo fue de hasta 23 años.

Resultados y medidas principales. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV). Los resultados secundarios incluyeron mortalidad por todas las causas, ECV mortal y no mortal (morbilidad) combinada, y tanto mortalidad como morbilidad por enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal terminal y cáncer.

Resultados. Se dio seguimiento a un total de 32.804 participantes (edad media [DE], 66,9 [7,7] años; 17.411 hombres [53,1%]; y 11.772 participantes negros [35,9%]) para determinar

la mortalidad por todas las causas, y a un subgrupo de 22.754 participantes (edad media [DE], 68,7 [7,2] años; 12.772 mujeres [56,1%]; y 8.199 participantes negros [36,0%]) para analizar la presencia de ECV mortal o no mortal hasta 2017 (seguimiento medio [DE], 13,7 [6,7] años; seguimiento máximo, 23,9 años).

Las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares por 100 personas fueron de 23,7, 21,6 y 23,8 en los grupos tratados con diuréticos, BCC e inhibidores de la ECA, respectivamente, 23 años después de la aleatorización (cociente de riesgo ajustado [HRa], 0,97 [IC del 95 %, 0,89-1,05] para BCC comparado con diurético; y HRa, 1,06 [IC del 95 %, 0,97-1,15] para inhibidor de la ECA comparado con diurético). Los riesgos a largo plazo de la mayoría de los resultados secundarios fueron similares entre los tres grupos. En comparación con el grupo tratado con diuréticos, el grupo de inhibidores de la ECA tuvo un riesgo 19% mayor de

mortalidad por accidente cerebrovascular (HRa, 1,19 [IC del 95 %, 1,03-1,37]) y un riesgo 11 % mayor de hospitalización por accidente cerebrovascular combinado -fatal y no fatal (HRa, 1,11 [IC del 95%, 1,03-1,20]).

Conclusiones y relevancia. En este análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado en una población adulta con hipertensión y factores de riesgo de enfermedad coronaria, la mortalidad por ECV fue similar entre los tres grupos. Los inhibidores de la ECA aumentaron el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular en un 11% en comparación con los diuréticos, y este efecto persistió mucho más allá del período del ensayo.

Número de Registro del ensayo en ClinicalTrials.gov: NCT00000542

Metotrexato: úlceras cutáneas como signo de sobredosis (*Methotrexate: cutaneous ulceration as a sign of overdose*)

Prescrire International 2023; 32 (252): 246

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: problemas cutáneos por medicamentos, sobredosis de metotrexato, tratamientos autoinmunes y problemas cutáneos

En 2022, un equipo de dermatólogos de EE UU realizó una revisión sistemática de publicaciones de casos clínicos y de series de casos sobre úlceras cutáneas atribuidas al metotrexato, un antifolato citotóxico que se usa en dosis bajas como inmunosupresor para tratar un conjunto de enfermedades autoinmunes. No se buscó específicamente la presencia de úlceras bucales [1,2].

Se identificaron 114 informes. Los pacientes involucrados tenían 61 años, en promedio. El metotrexato se usaba principalmente para tratar la psoriasis (70% de los casos), la artritis reumatoide (18%) y la micosis fungoide (6%). Catorce pacientes murieron durante el mes después de que aparecieran las úlceras o durante su posterior hospitalización.

El tipo de úlceras cutáneas que se observaron incluyeron necrosis epidérmica (35%), lesiones localizadas en las placas psoriásicas (33%), úlceras localizadas (17%) y lesiones en los pliegues cutáneos (5%). En aproximadamente un 30% de los casos, la exposición al metotrexato duró menos de un mes [1].

Las dosis de metotrexato que se utilizaron oscilaban entre 5 mg y 150 mg por semana. Según el resumen francés de las características del producto (RCP), la dosis recomendada para tratar enfermedades autoinmunes es de aproximadamente 5 mg a 20 mg por semana [3].

La mayoría de los pacientes se exponían a un riesgo mayor de padecer la toxicidad por metotrexato debido a insuficiencia renal (38% de los casos) o a la administración simultánea de un antiinflamatorio no esteroideo que conlleva un riesgo de lesión renal (28% de los casos). En el 30% de los pacientes, involucró una sobredosis de metotrexato asociada a un error en la dosis y, en el 4% de los pacientes, el uso de otro antifolato, como cotrimoxazol. En el 89% de los casos, se notó la ausencia de suplementos de ácido fólico.

Otras señales de la toxicidad del metotrexato que se observaron con frecuencia fueron las siguientes: en el 72% de los pacientes, anemia; en el 61%, trombocitopenia; en el 59%, leucopenia; y, en el 40%, pancitopenia.

En la práctica, es importante animar a los pacientes que están tomando metotrexato a notificar cualquier tipo de úlcera cutánea, ya que es una alerta de sobredosis. Para prevenirla, se debe controlar cuidadosamente para que no ocurran errores en la dosificación. También se debe monitorear la función renal con regularidad y ajustar la dosis si es necesario, además de tomar en cuenta el riesgo de interacciones farmacológicas.

Referencias

1. Berna R et al. "Methotrexate cutaneous ulcerations: A systematic review of cases" *Am J Clin Dermatol* 2022; 23: 449-457.
2. Prescrire Rédaction "Méthotrexate" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
3. ANSM "RCP-Imeth" 5 April 2022.

Naltrexona (Vivitrol), utilizado para combatir el uso indebido de opioides, tiene un grave problema de sobredosis (Vivitrol, Used to Fight Opioid Misuse, Has a Major Overdose Problem)

Maia Szalavitz

Scientific American, 13 de septiembre de 2023

<https://www.scientificamerican.com/article/vivitrol-used-to-fight-opioid-misuse-has-a-major-overdose-problem/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (1)

Tags: buprenorfina, naloxona, Suboxone

Un análisis reciente de los datos de los ensayos clínicos con Vivitrol descubrió muchas sobredosis ocultas. Debe dejar de ser de su uso preferencial en el sistema de justicia criminal.

Alrededor de 100.000 estadounidenses mueren anualmente por sobredosis, principalmente causadas por opioides como el fentanilo fabricado ilícitamente. Afortunadamente, tenemos dos tratamientos para el trastorno por consumo de opioides que, en múltiples estudios, han demostrado reducir la tasa de mortalidad en un 50% o más. Estos son la metadona y la buprenorfina. Estos datos deberían convertir a estos medicamentos en el estándar de oro para el tratamiento. Pero un tercer medicamento, a menudo promocionado en base a los resultados de un ensayo pivotal que ahora sabemos que omitió algunos datos clave sobre sobredosis, también compite por ese puesto.

Vivitrol, una inyección mensual de naltrexona de acción prolongada es el tratamiento opioide que prefiere el sistema de justicia criminal, incluyendo cárceles, prisiones, funcionarios responsables de gestionar la libertad condicional y tribunales de drogas. Esto se debe en parte a que no es una sustancia controlada, a diferencia de los otros dos medicamentos, y en parte a que el fabricante del medicamento, Alkermes, lo ha promocionado fuertemente en esos mercados afirmando que es

tan seguro como los otros medicamentos y más fácil de administrar, porque no hay que tomarlo a diario.

Sin embargo, un nuevo análisis de los datos de ese ensayo pivotal de 2018, que comparó Vivitrol y Suboxone (una combinación de buprenorfina y naloxona), muestra que los investigadores que realizaron el ensayo codificaron erróneamente varias sobredosis en personas que tomaban Vivitrol, lo que los llevó a concluir que ambos medicamentos eran igualmente seguros y eficaces. Al incluir estas sobredosis, las personas tratadas con Vivitrol tienen en realidad más del doble de probabilidades de sufrir una sobredosis que las que toman Suboxone (muchos tratamientos con opioides combinan buprenorfina con naloxona, lo que dificulta el uso indebido de buprenorfina).

Ahora que investigaciones adicionales también sugieren que la naltrexona no es tan segura como los medicamentos basados en buprenorfina o la metadona, cientos de expertos en adicciones exigen que se retire el estudio. Como mínimo, el sistema carcelario debe detener el uso preferencial de Vivitrol. Los médicos y las personas que usan este medicamento deben ser conscientes de que la evidencia favorece en gran medida a la metadona y la buprenorfina por encima de cualquier otro tratamiento.

Comprender cómo funciona cada medicamento es fundamental para comprender lo que está en juego.

Cambios en el estilo de vida para prevenir o reducir la frecuencia de las migrañas

(Lifestyle Treatments to Prevent or Reduce the Frequency of Migraine Headaches)

Worst Pills, Best Pills. Noviembre de 2023

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(1)

Tags: migrañas, enfoque farmacológico, estilo de vida, estrategia no farmacológica, terapia conductual, mindfulness, higiene del sueño.

Uno de los motivos más frecuentes de consulta al neurólogo en todo el mundo son las migrañas. Estos dolores de cabeza pueden ser graves y recurrentes, y los síntomas relacionados (por ejemplo, náuseas, fatiga y sensibilidad a la luz y el sonido) pueden provocar una discapacidad importante [1]. En la fase aguda, las migrañas suelen tratarse con paracetamol (tylenol) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el ibuprofeno (Advil, Midol, Motrin y genéricos). También se han aprobado otros medicamentos para tratar el dolor agudo de la migraña, como los triptanes (también conocidos como agonistas de los receptores de serotonina). El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen (*Public Citizen's Health Research Group*) clasificó los triptanes como de “Uso limitado”, sólo se deben tomar si el paracetamol y los AINE no alivian el dolor [2]. Es importante destacar que los opiáceos no se deben utilizar para tratar o prevenir las migrañas, ya que pueden exacerbar o favorecer estos dolores de cabeza [3].

La prevención es tan importante como el tratamiento agudo de las migrañas. Existen varios medicamentos para prevenir o reducir la frecuencia de las migrañas, entre los cuales se encuentra el anticonvulsivo topiramato (Eprontia, Qsymia, Qudexy XR, Topamax, Trokendi XR). El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* ha clasificado el topiramato como “No usar” para la prevención de la migraña debido a sus numerosos efectos adversos graves [4]. Otros medicamentos anticonvulsivos, el ácido valproico (sólo genérico) y el divalproex (Depakote), también se utilizan para prevenir las migrañas. Sin embargo, debido a la preocupación de que estos fármacos provoquen malformaciones congénitas, el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* recomienda que las mujeres en edad fértil eviten utilizarlos para prevenir las migrañas [5]. Los cambios en el estilo de vida que no implican medicación parecen ofrecer cierto alivio a las personas con migrañas recurrentes. Un artículo de revisión publicado en 2022 en *The Lancet Neurology* describe el potencial y las limitaciones de dichas estrategias preventivas [6].

Antecedentes de las migrañas

La causa exacta de las migrañas se desconoce; se cree que una actividad cerebral limitada e irregular (eléctrica y química) y el flujo sanguíneo están implicados. En los adultos, la prevalencia de cualquier tipo de migraña es de aproximadamente el 17% en las mujeres y el 6% en los hombres; las migrañas crónicas afectan al 2% de la población mundial [7]. Las migrañas de larga duración, que llevan a considerar un tratamiento preventivo, se dividen a veces en dos categorías: episódicas, que implican al menos cuatro días al mes de dolor de cabeza de varias horas; y crónicas, que implican 15 o más dolores de cabeza al mes [8]. Cada año, alrededor del 3% de las personas con migrañas episódicas desarrollan migrañas crónicas [9]. Sin embargo, con el tiempo, muchas personas con migrañas crónicas revierten a migrañas episódicas. Los objetivos de la prevención incluyen reducir los días de cefalea y disminuir la frecuencia de progresión de migrañas episódicas a crónicas.

Artículo de revisión en *The Lancet Neurology* [10]

El artículo de *The Lancet Neurology* revisó los estudios observacionales y los ensayos clínicos que evaluaron la asociación entre los factores del estilo de vida y las migrañas. La revisión se centró en estudios publicados entre 2015 y 2022 que podrían tener utilidad práctica, especialmente aquellos que utilizaron los diarios de los pacientes como fuentes de información sobre los factores que podrían haber influido en la frecuencia de los episodios de migraña, como la gestión del estrés, el sueño, la nutrición y el ejercicio.

Estrés

En los estudios observacionales, el estrés fue el factor más fuertemente asociado a las migrañas. Sin embargo, no todos los estudios concluyeron que el estrés fuera un factor desencadenante de las migrañas, y el lapso de tiempo entre experimentar estrés y padecer una migraña fue variable; a veces el estrés era un desencadenante instantáneo, otras veces el "bajón" de pasar de un estrés alto a uno bajo era el desencadenante y a veces el estrés no tenía ningún efecto en la aparición de una migraña. Un estudio descubrió que cuanto más sorprendente o novedoso era el estrés, más probable era que desencadenara una migraña.

Las intervenciones conductuales para las migrañas presuntamente relacionadas con el estrés incluyen las terapias de relajación o de atención plena (*mindfulness*). Las terapias cognitivo-conductuales (TCC) dirigidas a pensamientos y conductas desadaptativas que podrían desencadenar migrañas también se consideraron. Sólo dos de ocho ensayos recientes indicaron que estas intervenciones conductuales podrían ser efectivas. El más grande de estos dos ensayos incluyó 98 pacientes con migraña que fueron asignados al azar a utilizar la estrategia de atención plena o a otras estrategias de gestión del estrés para las cefaleas; este estudio halló que la atención plena fue ligeramente superior, con un promedio de 4,6 frente a 6 días de cefalea al mes. El ensayo más pequeño incluyó sólo 35 pacientes con migraña asignados al azar a un protocolo de relajación muscular o a una lista de espera y halló una frecuencia significativamente menor de migrañas en el grupo de relajación, en un promedio de aproximadamente 2 días menos de cefalea migrañosa al mes. En general, la evidencia de las terapias conductuales reductoras del estrés para las migrañas fue muy

limitada y ofreció poco apoyo a estas intervenciones.

Sueño

Los problemas relacionados con el sueño fueron el único factor del estilo de vida que se asoció de forma consistente con la frecuencia de las migrañas. En un estudio, 326 pacientes utilizaron un diario de sueño y fueron monitoreados durante tres meses. El estudio descubrió que el riesgo de sufrir migrañas al día siguiente aumentaba en promedio el 21% los días en que los pacientes experimentaban un cansancio notable, y un 11% los días siguientes a una noche de sueño "agitado".

Dos pequeños ensayos de terapia cognitivo-conductual (TCC) sugirieron que esta estrategia podría reducir la frecuencia de las migrañas. Un ensayo incluyó a 42 mujeres con migrañas crónicas que recibieron seis semanas de TCC digital para su insomnio. Ese ensayo descubrió que los sujetos asignados al azar a la TCC experimentaron en promedio una reducción de 2,6 días de dolor de cabeza al mes en comparación con los que no recibieron esta terapia. Otro ensayo de 74 adultos con migrañas descubrió que los sujetos asignados al azar a la TCC para el insomnio tenían en promedio 6,2 días menos de cefalea migrañosa al mes en comparación con los grupos placebo (cambios simulados en el estilo de vida) o una terapia conductual menos formal (higiene del sueño).

Dieta

Las personas con migrañas pueden atribuir algunos de sus dolores de cabeza a alimentos o bebidas específicos. Sin embargo, la evidencia disponible no apoya estos aparentes desencadenantes, excepto el consumo de cantidades relativamente grandes de alcohol (al menos 5 porciones, definiéndose una porción como 12 onzas de cerveza normal, 5 onzas de vino o 1,5 onzas de licores destilados) o grandes cantidades de cafeína. Existe alguna evidencia de que el "consumo improbable" (por ejemplo, beber mucho en una fiesta cuando no se bebe habitualmente) puede desencadenar migrañas, de que el deseo de comer puede preceder (aunque no necesariamente causar) una migraña y de que la ingesta de agua puede reducir la frecuencia y la duración del dolor de cabeza.

Se analizaron 11 ensayos que probaron si los cambios en la dieta afectaban la migraña; la evidencia de efectividad fue mínima en el mejor de los casos y frecuentemente negativa. Varios estudios sugirieron oportunidades para seguir investigando. Las dietas diseñadas para reducir la hipertensión se consideraron útiles en un estudio, al igual que las dietas cetogénicas (bajas en carbohidratos y altas en grasas) en otros dos estudios. Un estudio sobre una dieta baja en glucosa (azúcar) con un total de 350 adultos descubrió que una dieta de este tipo puede ser tan útil para la prevención de la migraña como los medicamentos de uso común, como el propranolol (Hemangeol, Inderal, Innopran y sus genéricos), la amitriptilina (sólo genérico), la flunarizina (no disponible en EE UU) o el topiramato. No se observó que la eliminación voluntaria de la cafeína redujera las migrañas, pero otros estudios sugirieron que las dietas enriquecidas con omega-3 (pescados grasos) y omega-6 (aceites de frutos secos) podrían ser útiles.

Actividad física

Sólo se identificó un pequeño estudio observacional con 28 pacientes analizó el impacto de la actividad física en la migraña.

El estudio no encontró diferencias significativas en el número de pasos, medidos con podómetro, entre los días con o sin migrañas. Tres pequeños ensayos aleatorios sugirieron que el ejercicio regular puede reducir la frecuencia de las migrañas en las mujeres. En un ensayo participaron 32 mujeres que fueron asignadas a un grupo de yoga más medicación o a un grupo de sólo medicación. Después de 12 semanas, el grupo de yoga registró, en promedio, una disminución de los días de migraña de aproximadamente 2,8 días al mes, mientras que el grupo de sólo medicación registró un aumento de 1,4 días de migraña al mes.

Qué hacer

Considere la posibilidad de gestionar los siguientes comportamientos para controlar las migrañas episódicas o crónicas: sueño, ejercicio, nutrición y estrés. Dado que los problemas de sueño fueron el único factor de estilo de vida consistentemente asociado con la frecuencia de las migrañas que se identificó en la revisión, puede ser especialmente importante prestarle atención. También llevar un diario con fecha y hora de los comportamientos y las migrañas puede ser útil cuando hable con los profesionales de la salud (como nutricionistas, terapeutas conductuales o neurólogos) para desarrollar una estrategia individualizada y no farmacológica para controlar las migrañas.

Meta-análisis: El antigripal oseltamivir (TAMIFLU) es ineficaz para prevenir las hospitalizaciones en pacientes ambulatorios (Meta-Analysis: Flu Drug Oseltamivir (TAMIFLU) Ineffective for Preventing Hospitalizations in Outpatients)

Worst Pills, Best Pills. Diciembre, 2023

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(1)

Tags: oseltamivir, Tamiflu, gripe, virus de la influenza, beneficios modestos, efectos adversos al medicamento, uso limitado

La gripe es una enfermedad respiratoria contagiosa causada por virus gripales (principalmente de tipo A o B) que infectan la nariz, la garganta y, a veces, los pulmones. Aunque ésta suele ser autolimitada, los casos graves requieren tratamiento hospitalario y algunos pacientes mueren [1].

El oseltamivir (Tamiflu y genéricos), almacenado como parte de la respuesta pandémica de EE UU, es un antiviral oral de venta con receta que aprobó la FDA en 1999 para el tratamiento de la enfermedad aguda gripal no complicada en adultos con síntomas gripales que no hubiera durado más de dos días [2,3]. Posteriormente, la agencia amplió su indicación para incluir a los de dos semanas de edad o mayores, y también lo aprobó para la profilaxis (prevención) a corto plazo de la gripe en personas de un año o mayores [4]. Sin embargo, es importante destacar que la FDA no ha aprobado el oseltamivir para la prevención de las complicaciones de la gripe ni para disminuir la transmisión de los virus de la gripe.

Los ensayos clínicos que respaldan la aprobación del oseltamivir mostraron beneficios modestos de éste en comparación con un placebo: una reducción adicional de un día en la mediana del tiempo hasta la mejoría de los síntomas en sujetos infectados por la gripe (después de tomar el fármaco dos veces al día durante cinco días) y una reducción adicional del 4% de la tasa de nuevos casos de gripe clínica confirmada por laboratorio durante un brote comunitario entre adultos sanos no vacunados (después de tomar el fármaco una vez al día durante 42 días).

Referencias

1. National Institute of Neurologic Disorders and Stroke. Migraine. July 11, 2023. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/migraine>. Accessed September 1, 2023.
2. *Worst Pills, Best Pills News*. Review of the triptan drugs for treating migraines. June 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1468>. Accessed September 1, 2023.
3. Schwedt TJ, Garza I. Preventive treatment of episodic migraine in adults. *UpToDate*. June 22, 2023.
4. *Worst Pills, Best Pills News*. Topiramate: limit use to treatment of seizures, do not use for other conditions. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1188>. Accessed September 6, 2023. April, 2018.
5. *Worst Pills, Best Pills News*. Valproic acid and divalproex: high risk of birth defects. November 2018. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1232>. Accessed September 1, 2023.
6. Seng EK, Martin PR, Houle TT. Lifestyle factors and migraine. *Lancet Neurol*. 2022 Oct;21(10):911-921.
7. Garza I, Schwedt TJ. Chronic Migraine. *UpToDate*. July, 2023.
8. Schwedt TJ, Garza I. Preventive treatment of episodic migraine in adults. *UpToDate*. June 22, 2023.
9. Garza I, Schwedt TJ. Chronic Migraine. *UpToDate*. July, 2023.
10. Seng EK, Martin PR, Houle TT. Lifestyle factors and migraine. *Lancet Neurol*. 2022 Oct;21(10):911-921.

Un metaanálisis reciente (que analizó datos combinados de múltiples estudios previos) demostró que el oseltamivir no era mejor que el placebo en la reducción de hospitalizaciones. El metaanálisis fue realizado por investigadores canadienses libres de conflictos de interés con la industria farmacéutica y se publicó en *JAMA Internal Medicine* en junio de 2023.

El nuevo metaanálisis [5]

Los investigadores identificaron 15 ensayos clínicos aleatorizados que analizaron el efecto de oseltamivir en una primera hospitalización por cualquier causa (en adelante, hospitalización) entre sujetos ambulatorios de 12 años o más con un diagnóstico confirmado de gripe. Los investigadores se centraron en todas las hospitalizaciones, y no sólo en las relacionadas con la gripe, para obtener información sobre las hospitalizaciones relacionadas con los efectos adversos del oseltamivir.

6.295 sujetos con una edad media de 45 años participaron en los 15 ensayos, de los cuales el 54% eran mujeres. Cada ensayo comparó el uso de oseltamivir a la dosis recomendada (75 miligramos dos veces al día durante cinco días) con el uso de un placebo o el cuidado estándar.

Al agrupar los datos de los 15 ensayos, el metaanálisis demostró que el oseltamivir no se asoció con una reducción del riesgo de hospitalización durante el periodo de seguimiento, que generalmente osciló entre 21 y 28 días. El medicamento tampoco se asoció a una reducción de las tasas de hospitalización en sujetos de edad avanzada o en sujetos considerados en mayor riesgo de hospitalización. Además, el oseltamivir se asoció

fuertemente con un mayor riesgo de náuseas y vómitos.

Los investigadores señalaron que era poco probable que el uso de oseltamivir en una población general de pacientes ambulatorios tuviera un efecto significativo en los resultados graves relacionados con la gripe que conducen a la hospitalización. Concluyeron que "[p]ara que el oseltamivir siga formando parte de una respuesta viable a la gripe con respecto a la prevención de complicaciones graves, los estudios futuros deberían centrarse en identificar a los grupos de participantes de mayor riesgo, con gripe confirmada mediante pruebas de laboratorio, que pudieran obtener beneficios".

Evidencia previa clave

Los resultados del nuevo metaanálisis coinciden con los de un metaanálisis realizado por Cochrane Collaboration en 2014, [6] Los investigadores de Cochrane, organización sin ánimo de lucro, que inicialmente tuvieron dificultades para acceder a los datos del fabricante del oseltamivir, concluyeron que, aunque éste reducía en 17 horas el tiempo hasta el alivio de los síntomas en adultos, no influía en las hospitalizaciones [7]. El equipo también encontró falta de evidencia creíble de un efecto del medicamento sobre las complicaciones graves de la gripe, por lo que concluyó que no había evidencia para apoyar el uso de oseltamivir para prevenir resultados graves durante los brotes anuales de gripe, y que había evidencia mínima de que éste fuera eficaz para la prevención.

Es importante destacar que los beneficios mínimos del oseltamivir deben sopesarse con sus efectos adversos. Además de náuseas y vómitos, estos efectos adversos incluyen dolor de cabeza, dolor, efectos neuropsiquiátricos (como agitación, confusión, alucinaciones y convulsiones) especialmente en niños, reacciones cutáneas (incluyendo ampollas en la piel) y reacciones alérgicas graves (incluyendo hinchazón de cara, ojos, labios o garganta) [8].

Conclusiones

Los beneficios del oseltamivir, que lleva casi 25 años en el mercado estadounidense, se limitan a una pequeña reducción de los síntomas de la gripe. Faltan pruebas de que el medicamento disminuya las hospitalizaciones o prevenga las complicaciones (como las infecciones bacterianas graves) que pueden producirse durante o después de las infecciones gripales. Además, no existe evidencia procedente de ensayos clínicos que demuestre la utilidad del oseltamivir en el tratamiento de pacientes con gripe que padecen enfermedades graves y tienen un mayor riesgo de hospitalización.

A menos que se disponga de pruebas sólidas que demuestren la eficacia del oseltamivir, sus beneficios no parecen compensar sus efectos adversos, especialmente en el caso de personas sanas que no estén ingresadas en un hospital, residencia de ancianos u otra institución. Por lo tanto, el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen (Public Citizen's Health Research Group)* designó el oseltamivir como medicamento de "**Uso limitado**", teniendo en cuenta que las recomendaciones de los Centros para el Control

y la Prevención de Enfermedades y otros organismos indican que el medicamento puede ser beneficioso para las personas institucionalizadas y otras personas con alto riesgo de complicaciones de la gripe (que pueden no haber estado bien representadas en los metaanálisis) cuando se toma lo antes posible tras la aparición de los síntomas.[9,10]

Qué hacer

La mejor forma de reducir el riesgo de contraer la gripe y desarrollar complicaciones relacionadas es vacunarse contra la gripe todos los años [11] (Nota de Salud y Fármacos: si bien esta es la recomendación del CDC, hay especialistas en enfermedades de tipo viral que reconocen el valor de las vacunas en la población pediátrica pero que cuestionan su utilidad en la población adulta).

Si es una persona sana, no necesita tomar oseltamivir para la prevención o el tratamiento de la gripe. Las personas hospitalizadas o con alto riesgo de complicaciones relacionadas con la gripe deberían consultar con sus médicos y comentarles el reciente metaanálisis.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Abut flu. September 20, 2022. <https://www.cdc.gov/flu/about/index.html>. Accessed September 28, 2023.
- Department of Health and Human Services. HHS increases access to Tamiflu through the strategic national stockpile. December 21, 2022. <https://www.hhs.gov/about/news/2022/12/21/hhs-increases-access-to-tamiflu-through-the-strategic-national-stockpile.html>. Accessed September 28, 2023.
- Roche Laboratories Inc. Label: oseltamivir (TAMIFLU). October 1999. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/0210871bl.pdf. Accessed September 28, 2023.
- Roche Group. Label: oseltamivir (TAMIFLU). August 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021087s071,021246s054lbl.pdf. Accessed September 28, 2023.
- Hanula R, Bortolussi-Courval É, Mendel A, et al. Evaluation of oseltamivir used to prevent hospitalization in outpatients with influenza: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print June 12, 2023]. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0699.
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD008965.
- Cohen D. Complications: Tracking down the data on oseltamivir. *MBJ*. 2009;339(December 8):b5387.
- Roche Group. Label: oseltamivir (TAMIFLU). August 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021087s071,021246s054lbl.pdf. Accessed September 28, 2023.
- Drug profile: oseltamivir (TAMIFLU). April 30, 2023. <https://www.worstpills.org/monographs/view/311>. Accessed September 28, 2023.
- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: Summary for clinicians. September 9, 2022. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. Accessed September 28, 2023.
- Centers for Disease Control and Prevention. Abut flu. September 20, 2022. <https://www.cdc.gov/flu/about/index.html>. Accessed September 28, 2023.

Evaluación del uso de gabapentinoides en el contexto del estado español: Etiología del uso y abuso

Roger Ortiz-Clement* y Emilio Pol-Yanguas** (Facultad de Farmacia, UMH)

*Graduado en Farmacia, Máster en dirección y gestión de oficina de Farmacia y optimización terapéutica, Doctorando en Toxicología.

** Licenciado en Farmacia, Especialista en Farmacia hospitalaria, Máster en Medicina Humanitaria, Doctor en Medicina Experimental.

*Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)***Tags:** pregabalina, Lyrica, gabapentina, Neurontin, gabapentina enacarbil, efectos adversos de la gabapentina, consumo de gabapentinoides, regulación de gabapentinoides, mirogabalina, uso de gabapentinoides**Introducción**

Los gabapentinoides son un grupo de psicofármacos que han estado hasta hace poco catalogados como otros antiepilépticos (ATC N03AX), y entre ellos se encuentran la gabapentina (Neurontin®) [1] la pregabalina (Lyrica®) [2] que están comercializados en España; y la gabapentina enacarbil (profármaco de la gabapentina) comercializado en EEUU [3] y mirogabalina comercializada en Japón [4]. No obstante, estos fármacos fueron trasladados a la categoría de analgésicos (N02B) como Gabapentinoides (ATC N02BF) en el año 2023 [5]. En el Reino Unido, desde 2019 la gabapentina y la pregabalina se consideran sustancias controladas, por lo que poseerla sin la debida prescripción médica se considera un delito, así como suministrarla o venderla a otros [6]. Actualmente la pregabalina, pero no la gabapentina, es también una sustancia controlada en EEUU [7,8]. En Alemania, España, Francia e Italia, ambas sustancias han de dispensarse con receta médica, pero siguen sin estar consideradas como merecedoras de medidas adicionales de control [9]. En esta revisión nos centraremos en la gabapentina y la pregabalina, que son los casos que interesan desde el sistema sanitario español.

Varios medios de comunicación general han informado del creciente consumo de estos fármacos en España, incidiendo en el riesgo que conllevan [10, 11]. Ya en 2014 la consejería de sanidad de Castilla y León [12] y el gobierno de Canarias emitieron notas en las que se informó del aumento del consumo de gabapentinoides entre el 2004 y el 2013, especialmente de pregabalina [13].

Epidemiología

Desde 2008 la prescripción de gabapentina y pregabalina en el sistema nacional de salud español ha tenido una tendencia creciente, estando entre los tres antiepilépticos más prescritos en 2016 [14]. Posteriormente estos fármacos figuraban entre los más prescritos como analgésicos no opioides, con un consumo en el año 2021 de 6,78DHD (DDD/1000 habitantes/día); más incluso que el metamizol (Nolotil®) con 5,51DHD [15].

Los informes que publica la AEMPS solo incluyen el consumo en el sistema público de salud, no contemplando las prescripciones privadas, algo que solamente se puede conseguir conociendo los datos de ventas. Un estudio de Chan y cols. mostró que las ventas de gabapentinoides en España en 2018 fueron de 75 DDD/TID = 7,5DHD (1DDD/TID=10DHD) [3], ligeramente superior al consumo en la seguridad social y las mutuas laborales [15]. El gasto sanitario privado en España se ha mantenido constantemente, en un 30% del gasto total en salud, y mayoritariamente está destinado a prestaciones no cubiertas por el sistema público [16], que no es el caso de los gabapentinoides,

y ello en un contexto de aumento de la competencia entre aseguradoras privadas, que desde 2016 han ido aumentando en número en España [17]. Se concluye que los gabapentinoides se prescriben mayoritariamente en el sector público.

Farmacodinamia y farmacocinética

La gabapentina se desarrolló en los años 70 con el objetivo de mejorar la biodisponibilidad del ácido gamma-aminobutírico (GABA), como potencial antiepiléptico. Posteriormente, se desarrolló el enantiómero S del 3-isobutil GABA, conocido como pregabalina. A pesar de su parentesco estructural con el GABA, estos fármacos no se unen al receptor de este neurotransmisor, como sí hacen otros fármacos anticonvulsivantes, por ejemplo las benzodiazepinas. Sí que son capaces de unirse a la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de canales de calcio dependientes de voltaje, impidiendo la entrada de calcio en la neurona y evitando el impulso nervioso. Estas subunidades $\alpha 2\delta$ -1 parecen estar implicadas en la nocicepción y el dolor neuropático. La pregabalina parece unirse a estas subunidades con el doble de afinidad que la gabapentina. No obstante, este mecanismo no es concluyente y existen varios otros mecanismos propuestos entre los que se encuentran el cambio de expresión de las subunidades $\alpha 2\delta$ -1, la alteración del efecto de neurotransmisores como el glutamato y la serotonina, o alterando el componente afectivo hacia el dolor [18]. Los efectos analgésicos de los gabapentinoides también se han relacionado con los receptores kappa opiáceos y es bloqueado por antagonistas opiáceos. También se ha postulado que pueden reducir la liberación de péptidos relacionados con el dolor y disminuir la hiperalgesia inducida por opiáceos [19,20].

Ni gabapentina ni pregabalina se unen a proteínas plasmáticas, dada su alta hidrosolubilidad, presentando un bajo volumen de distribución. La eliminación de ambas se realiza principalmente por vía renal sin metabolización, 100% para la gabapentina y entre el 92-99% para la pregabalina, siendo marginal la N-metilación de pregabalina. El tiempo de semieliminación de ambas es de alrededor de 6h. En caso de alteración de la función renal, las dosis deben ser ajustadas acorde con el aclaramiento de creatinina [18].

La pregabalina tiene una mayor biodisponibilidad (>90%) y es más rápidamente absorbida ($T_{max}=1h$) que la gabapentina (27-60%; $T_{max}=2-3h$). La absorción de gabapentina depende del transportador intestinal de L-aminoácidos (LAT) que es saturable, por lo que no hay una relación lineal entre dosis y concentraciones plasmáticas. La pregabalina se absorbe también con el concurso del LAT pero emplea además transportadores alternativos, por lo que su absorción no es saturable y presenta una relación lineal entre dosis y concentraciones plasmáticas. El paso de la barrera hematoencefálica también requiere del concurso del LAT. La saturabilidad permite que tras dosis altas de gabapentina la absorción se limite y quede minimizada la toxicidad en caso de sobredosis [18].

El rango de dosis usuales de gabapentina es de 900-3600mg/día, dividida en 3-4 tomas/día; iniciando de forma paulatina para alcanzar 900mg a los 4 días, incrementando posteriormente en 300mg cada 2-3 días; normalmente las dosis efectivas se alcanzan en torno a los 14 días. Las dosis usuales de pregabalina se encuentran entre 150-600mg/día, que deben repartirse en 2-3 tomas/día; la dosis inicial suele ser de 150mg/día, con incrementos semanales, hasta un máximo de 900mg/día; alcanzándose las dosis efectivas en 5-7 días [18]. Considerando las diferencias de afinidad a las subunidades $\alpha 2\delta$ -1 y las diferencias en biodisponibilidad, se ha establecido una relación 6 a 1 en las dosis equivalentes en clínica de gabapentina y pregabalina [21].

Indicaciones terapéuticas

En la Unión Europea (UE), la gabapentina está indicada para la epilepsia (crisis parciales secundariamente generalizadas o no) tanto en adultos como en niños a partir de 6 años en politerapia, y en monoterapia a partir de los 12 años; y en el tratamiento del dolor neuropático periférico como, por ejemplo, la neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia post-herpética en adultos [1]. En cambio, pregabalina está indicada para personas adultas con epilepsia, en el tratamiento combinado de crisis parciales con o sin generalización secundaria, dolor neuropático periférico y central; además de para el trastorno de ansiedad generalizada [2]. La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos (EEUU), pero no la European Medicines Agency (EMA) en la UE, aprobó el uso de pregabalina como tratamiento de la fibromialgia, y al contrario la FDA no aprobó el uso de este fármaco en la ansiedad generalizada, lo que sí hizo la EMA [22].

Posicionamiento en el tratamiento del dolor neuropático

El Grupo de Interés Especial sobre el dolor neuropático de la Asociación Internacional del Dolor, en 2015, estableció que en el tratamiento del dolor neuropático los gabapentinoides son de primera línea, al mismo nivel que los antidepresivos tricíclicos y la duloxetina [23].

En 2020 la Sociedad Francesa para el Estudio y Tratamiento del Dolor y la Sociedad Francesa de Neurología publicaron una actualización de las guías, con una revisión sistemática utilizando el método GRADE, y colocaron a la gabapentina en primera línea junto a los antidepresivos (duloxetina, tricíclicos) en caso de dolor neuropático periférico. La pregabalina, en cambio, se posicionaría en segunda línea junto al tramadol y las terapias combinadas [24].

Pese a la mayor potencia de la pregabalina, a nivel clínico la gabapentina parece ser más tolerada y eficaz que la pregabalina, según los últimos ensayos clínicos. Además, comparando la pregabalina versus duloxetina y la combinación de ambos, el antidepresivo duloxetina parece ser más eficaz y seguro, sugiriendo que se sobreestimaron los beneficios de la pregabalina en los estudios iniciales [25].

Efectos adversos

Los efectos adversos de los gabapentinoides son muy frecuentes. La pregabalina es la que tiene peor perfil de seguridad, que podría explicarse por la limitada absorción de la gabapentina al aumentar las dosis [18]. Los efectos adversos detectados en los ensayos clínicos [26,27] y los que aparecen en las fichas técnicas [1,2] como “muy frecuentes” (>10% de los usuarios las sufren)

son mareos, somnolencia, ataxia, cefalea, infecciones virales; entre las “frecuentes” (las sufren entre 1/10 y 1/100 usuarios) figuran las alteraciones psicológicas, anorexia, aumento de peso, infecciones, leucopenia, edemas periféricos (cerca del 10%); este último asociado con infarto agudo de miocardio [28]. De forma menos frecuente insuficiencia renal, rigidez muscular, vómitos y náuseas, diarrea y boca seca [26, 28].

Efectos psicológicos y neurológicos

La gabapentina y la pregabalina causan “muy frecuentemente” (en >10% de los usuarios) sedación, somnolencia, irritabilidad y confusión. La alteración de la conciencia conlleva un impacto en la capacidad de conducir y realizar tareas que requieran concentración. Esto ocurre durante el inicio del tratamiento y se puede reducir tras las primeras semanas. La ataxia (falta de coordinación motora) es también muy frecuente tanto con la gabapentina como con la pregabalina, por lo que pueden incrementar el riesgo de caídas. Otros efectos adversos sobre el sistema nervioso central (SNC) incluyen convulsiones, pérdidas de memoria, ánimo eufórico o depresivo, irritabilidad, pérdida de lúcido. Menos frecuentemente se han descrito alucinaciones, crisis de angustia, cambios del ánimo e ideas suicidas, deterioro mental y pérdida de conciencia [1,2]. Lo que sigue son los comentarios en Instagram de una usuaria de gabapentinoides sobre sus sensaciones al ir aumentando la dosis de pregabalina.

“Esta soy yo. Sin vergüenza, dos días después de que me subieran la Lyrica. Soy yo, no pudiendo superar los efectos secundarios. Soy yo, llorando fuera de uno de los comedores de mi universidad porque no podía entender lo que me estaba pasando. Soy yo, no pudiendo entender lo que la gente me decía. Soy yo, pensando “eso son escaleras. Tengo que bajar las escaleras”, porque mi cerebro no se las arreglaba de otra manera. Así es como me veo cuando los efectos secundarios me están comiendo viva, alejándome de mi cuerpo y de mi conciencia. No voy a intentar disimularlo, porque esto es fibromialgia, y mi papel en este mundo es extender la conciencia todo lo que pueda. La fibromialgia se ve así, esto. Estar medicado se ve así. Es un infierno y estoy harta de que la gente me diga que no es real, que todo está en mi cabeza. Siento que los efectos secundarios están matando mi propia alma y siento que no puedo hacer esto más, pero sé que no puedo rendirme. Todo esto tiene que salir a la luz. Hay que decirlo. Necesito ser vista” [29].

Uso, abuso y dependencia

La ficha técnica de la gabapentina y de la pregabalina indican que existe riesgo de abuso o dependencia que puede aparecer con dosis terapéuticas, las personas con antecedentes de abuso tienen mayor riesgo, por lo que “Antes de prescribirlas, se debe evaluar detenidamente el riesgo de uso incorrecto, abuso o dependencia del paciente” [1,2]. Aunque el riesgo de adicción de los gabapentinoides no está bien establecido, Hägg y cols revisaron los estudios de farmacovigilancia, ensayos clínicos y casos, permitiéndonos afirmar que hay un aumento de ingresos en urgencias y de muertes asociadas a los efectos adversos de la pregabalina por consumo accidental o por mal uso, que está relacionado con el aumento de las prescripciones; que su consumo y abuso se produce junto a otros fármacos sedantes, principalmente benzodiazepinas, opioides, alcohol y antidepresivos; y que el riesgo es mayor en hombres jóvenes que han recibido una primera prescripción y tienen antecedentes de

consumo de drogas, no obstante, la mortalidad parece ser mayor en mujeres.

La pregabalina tiene mayor riesgo de abuso y consumo concomitante con otros sedantes que la gabapentina [30]. Estos estudios no analizaron otros factores de riesgo como pobreza, inmigración o “sinhogarismo”. Servais y cols. analizaron la experiencia de 20 participantes con abuso de pregabalina mediante un estudio semi-cualitativo basado en entrevistas, encontraron que estas personas no tenían antecedentes de uso de opioides, siendo todos migrantes de primera generación del norte de África que usaban la gabapentina para afrontar su dolor, el estrés postraumático y su situación de pobreza [31]. Esta población también se analizó en Francia con resultados similares [32].

En los últimos meses se ha detectado un aumento del consumo de pregabalina entre los jóvenes inmigrantes que malviven en la marginalidad en La Comunidad Valenciana y Cataluña. Desde hace pocos años los abusadores de gabapentinoides son también consumidores de múltiples opiáceos o sujetos que habían desarrollado un trastorno por uso de la sustancia tras haberseles prescrito en un contexto terapéutico. Las sobredosis aumentan la mortalidad de esta población. En 2021 la policía española confiscó 1960 pastillas de pregabalina de 300mg en Alicante. A finales de ese año una joven fue detenida por introducir droga, entre otras pastillas de pregabalina, en un Centro de internamiento de extranjeros en Valencia [33].

En España y otros países de Europa no hay que identificarse para adquirir pregabalina, lo que facilita el acceso a ella. Más de la mitad de los usuarios de pregabalina la obtienen ilegalmente mediante robos, recetas falsificadas y nomadismo médico y farmacéutico (“Pharming”, práctica de visitar diferentes médicos y farmacias, generalmente con recetas e identidades falsificadas). Los primeros casos de desvío de pregabalina se identificaron a mediados de los 2010, este fenómeno en Europa no ha dejado de aumentar desde el 2015. Los afectados se encuentran en situación de inestabilidad y precariedad, lejos de la atención sanitaria. No existe tratamiento de sustitución de la pregabalina, y la reducción gradual del consumo requiere mucho tiempo [33]. La deprescripción de gabapentinoides, en usos distintos de la epilepsia, requiere reducir como máximo la dosis un 25% cada semana; lo cual supone suspender después de 4 semanas o más [34].

El término “nueva sustancia psicoactiva” se podría definir como “una sustancia de abuso, ya sea pura o en una preparación, que no es controlada por la convención única de 1961 o la convención de sustancias psicotrópicas de 1971” [35]. Estas actas definen, fiscalizan y regulan qué sustancias se consideran ilegales, además de sus precursores, determinando cuales pueden ser usadas y en qué condiciones. Esta es la base para que se requiera un mayor control en la prescripción y dispensación, al necesitar una receta específica y ser registrada en libros recetarios [36]. Entre estas “nuevas sustancias psicoactivas” se pueden encontrar antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos (olanzapina y quetiapina), u opiáceos no incluidos en las actas únicas como el tramadol o loperamida. Este tema ha sido revisado por Shifano y cols en 2018 [37], quienes aportan los siguientes puntos interesantes: el interés de consumir estos fármacos es debido a la menor detectabilidad, mayor facilidad de

adquisición “en línea” y menor estigma respecto a drogas tradicionalmente ilegales (p.ej. heroína, cocaína,...); su consumo combinado, que se suele dar junto con opioides, cannabis, alcohol y otros fármacos; las dosis recreativas de gabapentina están entre 1000-4800mg y 750-12000mg para pregabalina, teniendo esta última mayor riesgo adictivo por sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, siendo más frecuentes las notificaciones de abuso y sobredosis [38].

La web PsychonautWiki [39], una enciclopedia “online” desarrollada por la comunidad, en la que se pueden encontrar datos de todo tipo de sustancias psicotrópicas para el uso recreativo, establece como dosis fuertes para gabapentina las mayores por de 2400 mg y de 900 mg para pregabalina. Según este sitio web, los efectos buscados con los gabapentinoides son ligereza, relajación, alucinaciones visuales (colores vivos, borrosos), euforia, deseo de sociabilización y parloteo [40]. En esta web se pueden encontrar testimonios de las experiencias con dosis y efectos subjetivos, como el siguiente:

“Acabo de comenzar con Lyrica para el síndrome de piernas inquietas y he estado probando 50 mg durante los últimos días para asegurarme de que no haya efectos secundarios graves (...) Fue difícil de caracterizar, pero me sentí extremadamente tranquilo y pacífico, como una barra de alprazolam sin la sensación de desinhibición y “fuera de sí”. En realidad fue bastante agradable. No tuvo ningún efecto sobre las piernas inquietas y mi médico me dijo que tardaría aproximadamente una semana en tener algún efecto. (...) Definitivamente puedo entender por qué algunos psiquiatras lo recetan para la ansiedad; era extremadamente calmante sin el vacío mental general de las benzodiazepinas o los barbitúricos. Probablemente tendré que aumentar mi dosis y actualizaré este informe a medida que lo haga” [41].

Síndrome de retirada

Los síntomas derivados de la retirada de los gabapentinoides suelen aparecer entre los 2 y 7 días después de interrumpir su administración. La mitad de los pacientes sienten confusión y desorientación. Otros síntomas son similares a los de las benzodiazepinas y el alcohol: taquicardia, ansiedad, imposibilidad de descanso, temblores, paranoia y alucinaciones, en especial en pacientes ancianos con patología psiquiátrica previa; aunque hay casos sin antecedentes [42]. La retirada brusca puede desencadenar convulsiones, en especial en pacientes con epilepsia. La reducción paulatina para evitar estos efectos cuenta con evidencia limitada, aunque un ensayo usó una reducción de 25% de la dosis cada 2 semanas o cada 3 meses, ambos con resultados similares [43].

Suicidio

Se dio seguimiento a 191.973 suecos usuarios de gabapentinoides entre 2006 y 2013. Durante este periodo, el 5,2% de los participantes fueron tratados por conducta suicida o murieron por suicidio (cociente de riesgo ajustado para la edad 1,26; IC95%: 1,20-1,32), 8,9% experimentaron sobredosis no intencionadas (1,24; 1,19-1,28), 6,3% tuvieron accidentes de tráfico o cometieron alguna infracción (1,13; 1,06-1,20), 36,7% se presentaron con lesiones en la cabeza o en el cuerpo (1,22; 1,19-1,25), y 4,1% fueron arrestados por crímenes violentos (1,04; 0,98-1,11). Al estratificar por edad, los jóvenes entre 15 y 24 años fueron lo que experimentaron mayor aumento de los

riesgos [44]. Los trastornos suicidas aparecen aproximadamente durante el primer mes de tratamiento con gabapentinoides, generalmente para el dolor neuropático, con dosis promedio relativamente bajas, y la retirada del fármaco lleva a la desaparición de los síntomas en aproximadamente el 30% de los casos. Los gabapentinoides han causado depresión respiratoria, especialmente cuando se emplean asociados a opioides u otros depresores del SNC, en sujetos con compromiso respiratorio neurológico o renal o en > 65 años [45].

Relación con la crisis de los opioides

En los ensayos clínicos no se detectaron casos de abuso de gabapentinoides. El metaanálisis de Meaadi cols. analizó 50 estudios (12.398 participantes), observó que no se notificó ningún caso de adicción o abuso; posiblemente por el limitado tiempo de los ensayos clínicos que no duraron más de 20 semanas, tampoco se centró en el uso de gabapentinoides en combinación con opioides [27]. La relación entre prescripción de opiáceos y gabapentinoides se puede encontrar desde el año 1999, en que Caraceni y cols. estudiaron 22 pacientes con dolor neuropático oncológico que solo respondían parcialmente a la terapia opioide y mejoraron la analgesia al añadir gabapentina, no hubo casos de abuso de fármacos y se ahorró consumo de opioides [46]. El uso de la gabapentina se ha estudiado en distintos entornos para disminuir el uso de opiáceos en el dolor postoperatorio -en el contexto de la crisis de opiáceos de EEUU-, teniendo resultados analgésicos prometedores pero limitados por los efectos adversos [47]. A nivel farmacológico, no se entiende muy bien la farmacodinamia de los gabapentinoides en la historia de abuso a opioides. Vashchinkina y cols. encontraron en ratones y humanos que cuando se administra pregabalina previamente a un opiáceo, aquella parece reducir el efecto de refuerzo de este. Por otra parte pregabalina también parece contrarrestar los síntomas de abstinencia a opiáceos en su caso y cuando se administra pregabalina a un sujeto previamente tratado con opioides parece poseer un efecto potenciador de los efectos de estos [48].

La exposición a drogas de abuso, como cocaína y opiáceos, se ha asociado con un incremento de las subunidades $\alpha 2\delta$ -1, que estarían implicadas en el reclutamiento de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) en el núcleo acumbens para el refuerzo de las conductas adictivas y también para el aprendizaje y la memoria. Se postula que los gabapentinoides, al antagonizar estas subunidades, evitarían este mecanismo de adicción disminuyendo la adicción a opioides, tal como se ha visto con gabapentina en animales de experimentación [49]. Pero diversos estudios han encontrado que la mitad de los pacientes que se encuentran en tratamiento con opioides toman gabapentina. El uso concomitante de opioides y gabapentinoides se asocia con mayor riesgo de hospitalizaciones y muertes, ya sean estos gabapentinoides bajo prescripción o de origen ilícito o desconocido. En entre un 79 y 91% de las muertes relacionadas con gabapentinoides, se detectaron también opioides, de los cuales solo un 25% habían sido coprescritos. Los pacientes que han tenido trastorno por abuso de opiáceos tienen un riesgo seis veces mayor de utilizar altas dosis de gabapentina [50].

El abuso de gabapentinoides tiene como principal objetivo lograr “subidones” o *high*, el bienestar y la euforia derivados del consumo de una droga de abuso. Stein et al. realizaron encuestas a pacientes en un plan de desintoxicación de opioides, la mayoría

heroína, interrogaron por el uso de gabapentina. Encontraron que hubo más mujeres con historia de uso de gabapentina, pero más hombres admitieron utilizar gabapentina para inducirse el *high*. Los usuarios de gabapentina tuvieron más probabilidad de informar una historia de sobredosis. Las motivaciones más comunes para consumir gabapentina, sin diferencias de género, fueron: control del dolor (70.3%), control de la ansiedad (67%) y tratamiento del síndrome de abstinencia de opioides (64%). Las personas que conseguían gabapentina sin prescripción médica, ilícitamente, tendían a usar gabapentina principalmente para obtener el *high* e incrementar los efectos de heroína, buprenorfina y metadona; también para controlar los efectos de la abstinencia y substituir a los opioides. Mientras que si la conseguían bajo prescripción y/o de forma lícita tendían a usarla para la ansiedad y el control del dolor. El uso de gabapentina sin prescripción médica (124 participantes) era más frecuente que con prescripción (54 participantes), 86 participantes comunicaron usar tanto gabapentina prescrita como obtenida por medios ilícitos [51].

El uso simultáneo no médico de gabapentina y opiáceos refleja las motivaciones de los médicos para la prescripción no autorizada, pero también puede servir como una forma de autocontrol del trastorno de uso de opioides cuando los regímenes de tales sustancias se interrumpen, se prescriben de manera insuficiente o se prescriben en dosis insuficientes [52].

En el mismo estudio de Vashchinkina y cols, en el que se sugería el potencial de pregabalina para tratar la adicción a opiáceos, se proporciona información contradictoria. Se indica que la pregabalina potencia los efectos sedantes en ratones a los que previamente se les había administrado opioides, indicando la posibilidad de mayor riesgo de efectos adversos con el uso conjunto de ambos tipos de fármacos. Así mismo, se observó que la ratio AMPA/NMDA en las neuronas dopaminérgicas del área tregmental ventral era mayor cuando se exponían previamente a morfina y posteriormente (30 min) se administraban pequeñas dosis de pregabalina; observando también una mayor locomoción y preferencia de lugar, indicando que hay mayor riesgo de adicción [48].

En España más del 60% de las personas que hacen un uso no médico de gabapentinoides los obtienen con prescripción médica legal [9]. Tanto en Reino Unido como en EE UU se ha identificado a los servicios de salud/médicos como una de las mayores fuentes de la gabapentina mal usada, más de la mitad; otras fuentes incluyen a la familia, conocidos, Internet, compras en el extranjero y traficantes de drogas. Los gabapentinoides no están clasificados como sustancias controladas en muchos países, clasificación que impone restricciones para su dispensación. Además, no se dispone de pruebas rutinarias para identificar estas sustancias durante la rehabilitación [53], aunque se ha comercializado una prueba rápida que no requiere aparataje para identificar pregabalina en orina desconocemos estudios de validación, además tiene poca capacidad para detectar a la gabapentina a pesar de la similitud estructural [54].

Usos no incluidos en las fichas técnicas

La ficha técnica es esencial para el correcto uso de un medicamento desde el punto de vista asistencial y de seguridad jurídica [55], contiene la información sobre un medicamento que ha sido autorizada por la Agencia Española de Medicamento y

Productos Sanitarios (AEMPS) de acuerdo con el Art. 15 de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [56], por lo que los prescriptores han de ajustarse al uso recogido en la misma. El Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: uso compasivo, medicamentos no comercializados en España y el uso de medicamentos en condiciones distintas de las indicadas en la ficha técnica (uso *off-label*) [57]. El uso *off-label* está contemplado y es legal, pero requiere de adecuada justificación en la historia clínica del paciente, la provisión de información adecuada al paciente sobre los beneficios y riesgos del uso, y obtener su consentimiento conforme a la ley de autonomía del paciente [58].

El uso *off-label* es una práctica habitual también en otros contextos como en pediatría [59], oncología [60], psiquiatría [61], incluso desde la atención primaria [62]. El titular de la autorización de comercialización del medicamento estará obligado a “No realizar promoción del uso del medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas, ni distribuir ningún tipo de material que, de forma indirecta, pudiera estimular su uso” [44]; pero es frecuente que la industria farmacéutica promueva ilegalmente los usos *off-label* de medicamentos buscando ampliar la cuota de mercado [63]. Tanto la gabapentina de nombre comercial Neurontin®; como la pregabalina de nombre comercial Lyrica® han sido objeto de promoción fraudulenta de usos no aprobados [64,65].

Una revisión de las prescripciones de gabapentinoides a >18 años en un centro médico-académico encontró que las 5 indicaciones principales, según las notas en las historias clínicas de los pacientes, fueron dolor neuropático, dolor musculoesquelético, síndrome de piernas inquietas, ansiedad y cefalea. Una mayoría de las prescripciones (2/3) se apoyaban en evidencia sustancial o modesta; pero un 29% se apoyaban en datos insuficientes o conflictivos. A pesar de la indicación para dolor neuropático, y también para fibromialgia, la evidencia en otros tipos de dolor es insuficiente, y su empleo quizás se base en la falsa creencia generalizada de que los gabapentinoides son útiles en el dolor crónico, probablemente debido a las prácticas de promoción. Pero otra posible razón puede encontrarse en un retorno positivo sobre la eficacia de estos fármacos por parte de los pacientes, que puede no haberse recogido adecuadamente en los ensayos clínicos [66]. La revisión Cochrane de 2016 sobre el uso de pregabalina para la fibromialgia analiza 8 estudios, y encontró que sólo 1 de cada 10 pacientes tratados tuvieron una mejoría leve o moderada, similar a otros fármacos como duloxetina. Entre el 70-80% tuvieron algún efecto adverso con un “número para hacer daño” de 3,7 para mareos, 7,4 para somnolencia y 18 para ganancia de peso. El abandono por efecto adverso fue mayor en el grupo pregabalina (65% versus 49% placebo); el abandono por cualquier otra causa fue mayor en el grupo pregabalina 39% al usar la dosis máxima (600mg). Su uso puede ser beneficioso, pero en muy pocos casos [67]. La revisión Cochrane de 2017 sobre uso de gabapentina en la fibromialgia solamente encontró 2 artículos. En ellos no se registraron mejorías del dolor del 50% respecto al basal, solo mejorías moderadas del 30% o superiores. No se reportaron efectos adversos serios ni muertes. Se concluyó que no hay suficiente evidencia para su uso [68]. La revisión de Lampl y cols. sobre efectividad en prevención de las crisis de migraña y perfil de

seguridad de varios tratamientos solo identificó 3 artículos que evaluaran los gabapentinoides (2 para gabapentina y 1 para pregabalina); ninguno ha mostrado reducir las crisis, ni la duración de estas respecto al placebo; además de mostrar que es probablemente más dañino que el placebo. En general los ensayos incluidos eran de baja calidad, el 30% con alto riesgo de sesgos [69].

Las indicaciones relacionadas con la ansiedad y trastornos del sueño también son frecuentes, algunas aprobadas por las agencias del medicamento a pesar de basarse en niveles de evidencia modestos, como es el caso del síndrome de piernas inquietas y la ansiedad; en otras indicaciones como el insomnio o el trastorno bipolar directamente falta evidencia y se basan en la explotación de un efecto secundario [70].

En España se informó del aumento de las prescripciones de gabapentinoides y su uso en indicaciones no incluidas en la ficha técnica en 2014 [12,13], y con posterioridad [71]. En nuestro país, la prevalencia de gabapentinoides fue de 1,4% en hombres frente a 2,1% en mujeres, que se dispara para edades entre 65 y 75 años hasta el 2,4% en hombres y 3,2% en mujeres; el 56% de las prescripciones fueron para indicaciones no incluidas en las fichas técnicas, de estas el 54% fue para patología lumbar; el 60% de los usuarios en estas indicaciones recibía simultáneamente otros depresores del SNC: 60% con ansiolíticos o antidepresivos, 30% con opiáceos, 20% con opiáceos más ansiolíticos o antidepresivos, además el 11% padecía asma o EPOC [72]. La mayoría de las veces se prescriben estos fármacos para indicaciones sin suficiente evidencia, en pacientes altamente sensibles por edad, patología previa y concomitancia con fármacos que aumentan el riesgo de efecto adverso, ya sea depresión respiratoria o adicciones [50].

Un metaanálisis identificó 238 ensayos que evaluaron la eficacia de pregabalina en al menos 33 indicaciones: dolor postoperatorio, cefalea, fibromialgia, temblor esencial, lumbago, ciática, estrés postraumático, síndrome de piernas inquietas y un largo etcétera. En el 67% de las publicaciones generaron expectativas de valor clínico; de estas en el 63% de los casos y tras cinco años de seguimiento, no se encontraron ensayos confirmatorios de su eficacia [73]. Goodman y Brett hicieron una revisión del uso de gabapentinoides en condiciones diferentes a las incluidas en las fichas técnicas, encontrando que se caracterizaban por: ausencia de evidencia de efectividad; empleo en dolores inespecíficos multifactoriales o sin evidencia de ser neuropáticos; falta de evaluación clínica del beneficio y el riesgo de la prescripción, usando un fármaco que al paciente no le mejora el dolor pero cuyos efectos adversos le dificultan la vida diaria, y uso en neuropatía diabética que no es dolorosa que no interfiere en la vida del paciente, pero aún así es prescrita. Además, critican la inespecificidad del término genérico “dolor neuropático” ya que este puede tener muchas etiologías (compresión, vírico...), localización (local, generalizado), duración, intensidad, etc. Muchas publicaciones generan falsas expectativas, sobreestimando la efectividad analgésica de los gabapentinoides, extrapolando que si son efectivos para un tipo de dolor neuropático como neuralgia post-herpética (dolor que persiste 3 meses tras un herpes zoster), deberían de ser efectivos para cualquier otro dolor neuropático (ciática, herpético) o dolor en general (fibromialgia, artritis) a pesar de que la etiología y mecanismos son distintos [74].

Comentario final

El ejemplo de los gabapentinoides no deja de ser un síntoma de varios problemas a los que se enfrenta nuestra sociedad a distintos niveles. Desde el punto de vista sanitario, el abordaje médico de ciertas entidades clínicas como el dolor es insuficiente. La atención primaria de España cada vez está más deteriorada, los profesionales apenas tienen tiempo para valorar o hacer un juicio clínico sosegado, a esto se añade que la formación médica continuada está muy contaminada con promoción farmacéutica, lo que conduce a un monopolio de la farmacoterapia en el abordaje del dolor. Desde el punto de vista legal, los gabapentinoides gozan de un estado de bajo control, convirtiéndose en nuevas sustancias psicoactivas recreativas en poblaciones vulnerables ya sea por motivos de clase, género o antecedentes de uso de otras sustancias como el fentanilo, que son condicionantes sociobiológicos fuertemente interconectados.

Nota de los editores: Los autores realizaron una corrección en el cuarto párrafo de este ítem el 18 de marzo de 2023. La frase libre de error, ya incorporada, es: "*Un estudio de Chan y cols. mostró que las ventas de gabapentinoides en España en 2018 fueron de 75 DDD/TID = 7,5DHD (1DDD/TID=10DHD)[3], ligeramente superior al consumo en la seguridad social y las mutuas laborales [15]... Se concluye que los gabapentinoides se prescriben mayoritariamente en el sector público*"

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TÉCNICA Neurontin (R) 300mg [Internet]. España; 2023 jul [citado 19 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04279018/FT_04279018.html.pdf
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Lyrica (R) [Internet]. España; 2023 [citado 19 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60621/FT_60621.html.pdf
3. Chan, A.Y.L., Yuen, A.S.C., Tsai, D.H.T. et al. Gabapentinoid consumption in 65 countries and regions from 2008 to 2018: a longitudinal trend study. *Nat Commun* 14, 5005 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40637-8>
4. Hägg S, Jönsson AK, Ahlner J. Current Evidence on Abuse and Misuse of Gabapentinoids. *Drug Saf.* 2020 Dec;43(12):1235-1254 <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00985-6>
5. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2022 [Internet]. [citado 4/marzo/2022]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/.
6. Mayor S. Pregabalin and gabapentin become controlled drugs to cut deaths from misuse. *BMJ.* 2018; 363:k4364. DOI: [10.1136/bmj.k4364](https://doi.org/10.1136/bmj.k4364).
7. United States Drug Enforcement Administration. [Fecha de consulta: Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.dea.gov/drug-scheduling>
8. Peckham AM, Sclar DA. Need for international classification of gabapentin as a controlled substance. *BMJ.* 2018;363:k4978. Published 2018 Nov 29. doi:10.1136/bmj.k4978
9. Fonseca F, Lenahan W, Dart RC, Papaseit E, Dargan PI, Wood DM, Guareschi M, Maremmani I, Auriacombe M, Farré M, Scherbaum N and Torrens M Non-medical Use of Prescription Gabapentinoids (Gabapentin and Pregabalin) in Five European Countries. *Front. Psychiatry.* (2021); 12:676224. doi:10.3389/fpsy.2021.676224
10. Heredia C. Alerta por nueva droga: es para neuropatías, pero la usan adictos a opioides. KFF Health News. 6 de julio de 2017; Disponible en [Alerta por nueva droga: es para neuropatías, pero la usan adictos a opioides](https://www.kff.org/health-policy/alerta-por-nueva-droga-es-para-neuropatias-pero-la-usan-adictos-a-opioides/) - KFF Health News
11. Linde P. No es el fentanilo: las pastillas contra el dolor de las que abusa España se llaman gabapentinoides. *El País* [Internet]. 17 de noviembre de 2023 [citado 1 de enero de 2024]; Disponible en: <https://elpais.com/sociedad/2023-11-17/no-es-el-fentanilo-las-pastillas-contra-el-dolor-de-las-que-abusa-espana-se-llaman-gabapentinoides.html>).
12. Viñuela Álvarez D, Calabozo Freile B. Ojo de Markov N° 31- Los riesgos de la sobreutilización de gabapentina y pregabalina [Internet]. Valladolid; 2014 sep [citado 17 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/terapeutica/ojo-markov/riesgos-sobreutilizacion-gabapentina-pregabalina>
13. Pérez Mendoza M, Plasencia Nuñez M, López Navarro A, Lopez Munoz E, Montes Gómez E, De la Nuez Viera F. Revisando los clásicos: pregabalina y su lugar en la terapéutica en el dolor neuropático. *Informa* 2014, 6 (1):1-2, [Infarma Vol6_n1_Revlosclasicos Pregabalina.pdf](https://www.gubir.es/revistas/infarma/Vol6_n1_Revlosclasicos_Pregabalina.pdf) ([gubir.es](https://gubir.es/revistas/infarma/Vol6_n1_Revlosclasicos_Pregabalina.pdf))
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antiepilépticos en España durante el periodo 2008-2016 [Internet]. Madrid; 2017 sep [citado 17 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Observatorio de uso de Medicamentos; Informes publicados. 2021 [citado 17 de diciembre de 2023]. Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-analgescicos-no-opioides-en-espana/>
16. Rodríguez MS. El sector público y el sector privado de la sanidad: ¿estabilidad o cambio?, *Gaceta Sanitaria*, 2019; 33(6): 499-501, <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.08.001> .
17. Informe "Sanidad privada, aportando valor 2020" | Fundación IDIS (fundacionidis.com) . Acceso en 20 de Diciembre del 2023
18. Chincholkar M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2018;120(6):1315-1334. doi:10.1016/j.bja.2018.02.066).
19. Kaygisiz B, Kilic FS, Senguleroglu N, Baydemir C, Erol K. The antinociceptive effect and mechanisms of action of pregabalin in mice. *Pharmacol Rep.* 2015;67(1):129-133. doi: [10.1016/j.pharep.2014.08.013](https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.08.013),
20. Navratilova E, Ji G, Phelps C, et al. Kappa opioid signaling in the central nucleus of the amygdala promotes disinhibition and aversiveness of chronic neuropathic pain. *Pain.* 2019;160(4):824-832. doi:10.1097/j.pain.0000000000001458
21. Bockbrader HN, Budhwani MN, Wesche DL. Gabapentin to pregabalin therapy transition: a pharmacokinetic simulation. *Am J Ther.* 2013;20(1):32-36. doi:10.1097/MJT.0b013e318250f80e)
22. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use [published correction appears in *Expert Rev Neurother.* 2016 Nov;16(11):iii]. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(11):1263-1277. doi:10.1080/14737175.2016.1202764)
23. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-173. doi:10.1016/S1473-4422(14)70251-0)
24. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(5):325-352. doi:10.1016/j.neurol.2020.01.361)
25. Alcántara-Montero A, Pacheco-de Vasconcelos SR. Abordaje farmacológico del dolor neuropático: pasado, presente y futuro. *Rev Neurol* 2022;74 (08):269-279. doi: [10.33588/rn.7408.2021381](https://doi.org/10.33588/rn.7408.2021381))
26. Vidal Fuentes J. Gabapentinoides: seguridad y uso en el punto de mira. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [Internet]. 2019 Oct [citado 2024 Ene

- 07]; 26(5): 261-262.
<https://dx.doi.org/10.20986/ressed.2019.3768/201>
27. Meaadi J, Obara I, Eldabe S, Nazar H. The safety and efficacy of gabapentinoids in the management of neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pharm*. 2023;45(3):556-565. doi:10.1007/s11096-022-01528-y
 28. Largeau B, Bordy R, Pasqualin C, et al. Gabapentinoid-induced peripheral edema and acute heart failure: A translational study combining pharmacovigilance data and in vitro animal experiments. *Biomed Pharmacother*. 2022;149:112807. doi:10.1016/j.biopha.2022.112807.
 29. Vecchi L [post de Instagram](#). This is me. Unashamedly, two days in since my Lyrica was upped. It's me, not being able to live through the side effects. It's me, crying... | Instagram. Acceso a 8 de enero del 2024)
 30. Hägg S, Jönsson AK, Ahlner J. Current Evidence on Abuse and Misuse of Gabapentinoids. *Drug Saf*. 2020;43(12):1235-1254. doi:10.1007/s40264-020-00985-6.
 31. Servais L, Huberland V, Richelle L. Misuse of Pregabalin: a qualitative study from a patient's perspective. *BMC Public Health*. 2023 Jul 12;23(1):1339. doi: 10.1186/s12889-023-16051-6.
 32. Dufayet L, Care W, Deheul S, et al. Increase in pregabalin recreational use in adolescents in France. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59(11):1027-1030. doi:10.1080/15563650.2021.1892719)
 33. Azzouzi A. Lyrica: La nova droga dels pobres a Catalunya Nord és un medicament. 04/01/23. Villaweb. Disponible en [Lyrica: la nova droga dels pobres a Catalunya Nord és un medicament \(vilaweb.cat\)](#), acceso 19/12/23).
 34. Anónimo. Polimedicación y deprescripción: recomendaciones prácticas. BTA Año 2021; 36(1) <https://doi.org/10.11119/BTA2021-36-01>.
 35. United Nations Office for Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances. [Internet]. 2023 [citado 19 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>
 36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Ministerio de Sanidad. Estupefacientes y Psicótrópos [Internet]. 2023 [citado 19 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/estupefacientes-y-psicotropos/>
 37. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. Abuse of Prescription Drugs in the Context of Novel Psychoactive Substances (NPS): A Systematic Review. *Brain Sci*. 2018;8(4):73. Published 2018 Apr 22. doi: 10.3390/brainsci8040073
 38. Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. *CNS Drugs*. 2016;30(7):647-654. doi:10.1007/s40263-016-0359-y)
 39. PsychonautWiki contributors. PsychonautWiki The Open Encyclopedia of Psychonautics. 2022 [citado 19 de diciembre de 2023]. PsychonautWiki Disponible en:https://psychonautwiki.org/wiki/Main_Pagees
 40. PsychonautWiki contributors. PsychonautWiki, The Open Encyclopedia of Psychonautics. 2022 [citado 19 de diciembre de 2023]. Gabapentanoids. Disponible en: <https://psychonautwiki.org/wiki/Gabapentinoids>
 41. Kibs S. Experience: 50mg pregabalin – surprisingly strong. [Experience:50mg Pregabalin – Surprisingly strong - PsychonautWiki](#) ; acceso 8 de enero del 2024).
 42. Awasthi H, Vohra A. Delirium following pregabalin discontinuation in an individual with no psychiatric or substance use history. *BMJ Case Rep* 2023;16:e258104. doi:10.1136/bcr-2023-258104 <http://orcid.org/0000-0001-5069-4280>
 43. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med*. 1994;330(20):1407-1410. doi: 10.1056/NEJM199405193302002
 44. Molero Y, Larsson H, D'Onofrio BM, Sharp DJ, Fazel S. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. *BMJ*. 2019;365:l2147. Published 2019 Jun 12. doi:10.1136/bmj.l2147
 45. Boletín Fármacos: Farmacovigilancia. Reacciones Adversas e Interacciones. Pregabalina: suicidios [y depresión respiratoria] Rev Prescrire 2019; 39(434):911 [Internet]. 2021 [citado 17 de diciembre de 2023]. Disponible en: [https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/may202101/20_pre/.\)](https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/may202101/20_pre/.))
 46. Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1999;17(6):441-445. doi: 10.1016/s0885-3924(99)00033-0
 47. Ladich EM, Zhou KQ, Spence DL, Moore CB. Opioid-Sparing Anesthesia: Gabapentin and Postoperative Pain. *J Perianesth Nurs*. 2022;37(6):966-970. doi:10.1016/j.jopan.2022.04.008
 48. Vashchinkina E, Piippo O, Vekovischeva O, et al. Addiction-related interactions of pregabalin with morphine in mice and humans: reinforcing and inhibiting effects. *Addict Biol*. 2018;23(3):945-958. doi:10.1111/adb.12538
 49. Jin D, Chen H, Chen SR, Pan HL. $\alpha 2\delta$ -1 protein drives opioid-induced conditioned reward and synaptic NMDA receptor hyperactivity in the nucleus accumbens. *J Neurochem*. 2023;164(2):143-157. doi: 10.1111/jnc.15706.
 50. Kalk NJ, Chiu CT, Sadoughi R, Baho H, Williams BD, Taylor D, Copeland CS. Fatalities associated with gabapentinoids in England (2004-2020). *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Aug;88(8):3911-3917. doi: 10.1111/bcp.15352.
 51. Stein MD, Kenney SR, Anderson BJ, Conti MT, Bailey GL. Prescribed and non-prescribed gabapentin use among persons seeking inpatient opioid detoxification. *J Subst Abuse Treat*. 2020;110:37-41. doi:10.1016/j.jsat.2019.12.007.
 52. Ellis MS, Qureshi R, Buttram ME. Understanding motivations and use typologies of gabapentin with opioid agonist medications. *Drug Alcohol Depend*. 2023;242:109713. doi:10.1016/j.drugalcdep.2022.109713
 53. Smith RV, Havens JR, Walsh SL. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction*. 2016 Jul;111(7):1160-74. doi: 10.1111/add.13324. Epub 2016 Mar 18. PMID: 27265421; PMCID: PMC5573873
 54. [Prueba de orina para Pregabalina \(Lyrica\)](#) ([pruebasrapidasdrogas.com](#)). [Prueba de orina para Pregabalina \(Lyrica\)](#) ([pruebasrapidasdrogas.com](#))Test rápido de drogas para la detección de Pregabalina en la orina (self-diagnostics.com)
 55. Lomas Hernández V. El uso de medicamentos fuera de ficha técnica: la responsabilidad profesional del médico y la importancia de las comisiones farmacoterapéuticas. *Revista CESCO* [Internet]. 26 de julio de 2016 [citado 10 de enero de 2024];(18):71-88. Disponible en: <https://revista.uclm.es/index.php/cesco/article/view/1104>)
 56. Jefatura del Estado Español. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Jefatura del Estado «BOE» núm. 178, de 27 de julio de 2006 Referencia: BOE-A-2006-13554. Accesible en [Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. \(boe.es\)](#)
 57. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos en situaciones especiales [Internet]. 2023 [citado 17 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/>
 58. Jefatura del Estado Español. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.«BOE» núm. 274, de 15 de noviembre de 2002, páginas 40126 a 40132 BOE-A-2002-22188. Disponible en <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41>
 59. Balan S, Hassali MA, Mak VS. Awareness, knowledge and views of off-label prescribing in children: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(6):1269-1280. doi: 10.1111/bcp.12750.

60. Herrero Fernandez M, Molina Villaverde R, Arroyo Yustos M, et al. The Off-Label Use of Antineoplastics in Oncology Is Limited But Has Notable Scientific Support in a University Hospital Setting. *Front Pharmacol*. 2019;10:1210. Published 2019 Oct 23. doi:[10.3389/fphar.2019.01210](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01210)
61. Shakeel S, Nesar S, Rehman H, et al. Patterns and Predictors of Off-Label Drug Prescribing in Psychiatric Practice: A Qualitative Study. *Pharmacy (Basel)*. 2021;9(4):203. Published 2021 Dec 20. doi:[10.3390/pharmacy9040203](https://doi.org/10.3390/pharmacy9040203)
62. Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):781-788. doi: [10.1001/archinternmed.2012.340](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.340)
63. García-Sabina A, Rabuñal Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farmacia Hospitalaria*. 2011; 35: 264-77 doi: [10.1016/j.farma.2010.06.011](https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.06.011).
64. Ratner, M. Pfizer settles largest ever fraud suit for off-label promotion. *Nat Biotechnol* 2009, 27:961–962 (2009). <https://doi.org/10.1038/nbt1109-961>
65. Steinman MA, Bero LA, Chren MM, Landefeld CS. Narrative review: the promotion of gabapentin: an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med*. 2006; 145(4):284-293. doi:[10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00008](https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00008)
66. Huang, L.L., Wright, J.A., Fischer, K.M., Croghan, I.T., Nanda, S., Schroeder, D.R., & Vincent, A. (2023). Gabapentinoid Prescribing Practices at a Large Academic Medical Center. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 2023; 7, 58 - 68. DOI:[10.1016/j.mayocpiqo.2022.12.002](https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2022.12.002)
67. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD011790. Published 2016 Sep 29. doi:[10.1002/14651858.CD011790.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011790.pub2)
68. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD012188. Published 2017 Jan 3. doi:[10.1002/14651858.CD012188.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012188.pub2)
69. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI, et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023;24(1):56. Published 2023 May 19. doi:[10.1186/s10194-023-01594-1](https://doi.org/10.1186/s10194-023-01594-1)
70. Hong JSW, Atkinson LZ, Al-Juffali N, Awad A, Geddes JR, Tunbridge EM, Harrison PJ, Cipriani A. Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: Systematic review, meta-analysis, and rationale. *Mol Psychiatry*. 2022 Mar;27(3):1339-1349. doi: [10.1038/s41380-021-01386-6](https://doi.org/10.1038/s41380-021-01386-6)
71. Alzueta N, García-González P, Irigoyen I. Riesgos e incertidumbres de los gabapentinoides. *Bol Inf Farmacoter Navar*. 2021;29(2):1-14n. <https://doi.org/10.54095/BITN20212902EN>
72. Echeverría Gorriti A, Alzueta Istúriz N, García González P, Fernández González J, Sanz Álvarez L, Garjón Parra J. Gabapentinoides en indicaciones no autorizadas en la ficha técnica: ¿es necesaria una estrategia de desprescripción? *Gac Sanit*. 2022;37:102283. [10.1016/j.gaceta.2022.102283](https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2022.102283)
73. Federico CA, Wang T, Doussau A, Mogil JS, Fergusson D, Kimmelman J. Assessment of pregabalin postapproval trials and the suggestion of efficacy for new indications: a systematic review. *JAMA Intern Med*. 2019; 179 (1): 90-7. DOI: [10.1001/jamainternmed.2018.5705](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.5705)
74. Goodman CW, Brett AS. A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs. *JAMA Intern Med*. 2019;179(5):695-701. [10.1001/jamainternmed.2019.0086](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0086)

Isotretinoína. La MHRA emite nuevas guías para su prescripción (MHRA issues new guidelines for isotretinoin prescribing)

Mary Ellen Schneider

Regulatory Focus 2 de noviembre de 2023|

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/11/euro-roundup-uk-regulators-to-create-a-%E2%80%98sandbox%E2%80%99-f>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: tratamiento del acné, problemas sexuales ocasionados por medicamentos, problemas psiquiátricos ocasionados por medicamentos

La MHRA ha introducido nuevas medidas de seguridad para la prescripción de isotretinoína, el medicamento contra el acné, incluyendo la evaluación por dos profesionales sanitarios cuando se prescriba a pacientes de 12 a 18 años.

Otras nuevas medidas de seguridad incluyen la provisión de información detallada sobre los posibles riesgos de la isotretinoína, así como de sus beneficios. La información sobre el medicamento se actualizará para incluir una declaración en la

que se indique que los profesionales de la salud deben advertir a los pacientes y a sus familias del riesgo de efectos secundarios psiquiátricos y sexuales, y se enumerarán los posibles efectos secundarios. Además, todos los pacientes se deben someter a evaluaciones presenciales de su salud mental y sexual antes de iniciar el tratamiento, y se deben monitorear para detectar efectos colaterales durante el tratamiento.

Los cambios fueron recomendados por el Grupo de Trabajo Consultivo de Expertos en la Aplicación de la Isotretinoína de la Comisión de Medicina Humana, que incluye expertos en dermatología, medicina general y psiquiatría.

Productos con levotiroxina sódica (Levothyroxine sodium products)

Health Product InfoWatch, octubre de 2023

https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/october-2023.html#a3_2b

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: biótica, productos que afectan inmunoensayos, función tiroidea, estreptavidina, Eltroxin, Euthyrox, Synthroid

En Canadá, las secciones de "Advertencias y precauciones", "Interacciones con otros medicamentos" e "Información sobre el

medicamento para el paciente" de las fichas técnicas de los productos de levotiroxina sódica* se han actualizado o se actualizarán para indicar el riesgo de que la biotina puede interferir con los inmunoensayos de la función tiroidea basados en la estreptavidina.

Mensajes clave para los profesionales de salud [1, 2, 3]:

- La biotina en suero puede interferir con los inmunoensayos de la función tiroidea que se basan en una interacción biotina/estreptavidina, dando lugar a resultados falsamente bajos o falsamente elevados. El riesgo de interferencia aumenta cuando se administran dosis más elevadas de biotina.
- Cuando sea posible, se recomienda que los pacientes se abstengan de tomar suplementos de biotina durante al menos los dos días previos de la recolección de muestras.
- Al interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio, se debe tener en cuenta la posible interferencia de la biotina, especialmente si no hay coherencia con la presentación clínica.

Referencias

1. Eltroxin (levothyroxine sodium) [product monograph]. Oakville (ON): Aspen Pharmacare Canada Inc.; 2023.
2. Euthyrox (levothyroxine sodium) [product monograph]. Mississauga (ON): EMD Serono, A Division of EMD Inc.; 2023.
3. Synthroid (levothyroxine sodium) [product monograph]. Etobicoke (ON): BGP Pharma ULC; 2023.

* En el momento de la publicación, se actualizaron las fichas técnicas de Eltroxin, Euthyrox y Synthroid en Canadá. El ministerio de salud, Health Canada, está coordinando con los fabricantes para actualizar las fichas técnicas canadienses de Tirocap y de Levotiroxina sódica inyectable.

Suplementos de vitamina D para la prevención de fracturas en escolares de Mongolia: análisis secundarios de un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (*Vitamin D supplements for fracture prevention in schoolchildren in Mongolia: analysis of secondary outcomes from a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial*)

Davaasambu Ganmaa, Polyna Khudyakov, Uyanga Buyanjargal, Enkhtsetseg Tserenkhue

The Lancet, Diabetes & Endocrinology 2024; 12(1)DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00317-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00317-0)
[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(23\)00317-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(23)00317-0/fulltext)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: prevenir las fracturas en pediatría, suplementos de vitamina D

Resumen

Antecedentes. Se ha demostrado que los suplementos de vitamina D en niños y adolescentes sanos aumenta la densidad mineral ósea del área de la cadera. Nuestro objetivo fue investigar si suplementar semanalmente con vitamina D3 a los escolares que viven en Mongolia durante tres años afectaba el riesgo de fracturas.

Métodos. Hicimos un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 18 escuelas públicas de Ulán Bator, Mongolia. Se seleccionó a escolares de entre 6 y 13 años, con un resultado negativo en el análisis en tubo QuantiFERON-TB Gold (QFT), que no eran hipersensibles a la vitamina D ni estaban inmunocomprometidos, ni usaban suplementos de vitamina D, y no tenían signos de raquitismo ni intención de abandonar Ulaanbaatar durante los tres años siguientes. Los participantes fueron asignados al azar (1:1) para recibir vitamina D (dosis oral de 14.000 unidades internacionales [UI] de vitamina D3, una vez por semana) o placebo durante tres años mediante una asignación al azar por conglomerados permutados y estratificados según la escuela a la que asistían.

Los participantes, los proveedores de atención y todo el personal del ensayo estaban cegados a la asignación de grupo durante la intervención. Los resultados secundarios predeterminados fueron la incidencia de fracturas y eventos adversos, determinados mediante cuestionarios. Los análisis de fracturas y seguridad incluyeron a participantes que completaron al menos un cuestionario de seguimiento de fracturas. Estimamos las razones

ajustadas de riesgo (RR) y los IC del 95% utilizando modelos lineales generalizados con distribución binomial y una función de enlace logarítmico con ajuste por asistencia a la escuela. El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT02276755, y la intervención finalizó en mayo de 2019.

Hallazgos. Entre el 2 de septiembre de 2015 y el 20 de marzo de 2017, se invitó a 11.475 niños a participar en el estudio, se reclutó a 8.851 y fueron asignados al azar para recibir vitamina D (n=4.418) o placebo (n=4.433). Se incluyeron 8.348 participantes en los análisis de fracturas y seguridad (4.176 [94,5%] en el grupo de vitamina D y 4.172 [94,1%] en el grupo de placebo). De ellos, 4.125 (49,4%) eran mujeres, 4.223 (50,6%) hombres y 7.701 (92,2%) eran de ascendencia Khalkh. La mediana de edad fue de 9,2 años (rango intercuartil 8,0–10,7) y 7.975 (95,5%) participantes tenían concentraciones séricas iniciales de 25-hidroxivitamina D inferiores a 50 nmol/l.

Durante una mediana de seguimiento de 3,0 años (rango intercuartil 2,9–3,1), 268 (6,4%) participantes en el grupo tratado con vitamina D y 253 (6,1%) en el grupo placebo informaron una o más fracturas (RR ajustado 1,10, IC 95% 0,93–1,29; p = 0,27). La incidencia de eventos adversos no difirió entre los grupos de estudio.

Interpretación. La suplementación oral con vitamina D en una dosis de 14.000 UI/semana durante 3 años fue segura, pero no influyó en el riesgo de fracturas en escolares que vivían en Mongolia y que tenían una alta prevalencia inicial de deficiencia de vitamina D.

Financiamiento: Institutos Nacionales de Salud de EE. UU.

Salud de la Mujer y los Niños

Surfactante orofaríngeo profiláctico para recién nacidos prematuros al nacer: un ensayo clínico aleatorizado.

(*Prophylactic Oropharyngeal Surfactant for Preterm Newborns at Birth: A Randomized Clinical Trial*).

Murphy MC, Miletin J, Klingenberg C, et al.

JAMA Pediatr. 11 de diciembre de 2023. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.5082

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2812571> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: CPAP, POPART, función respiratoria de los niños prematuros, intubación endotraqueal

Resumen

Importancia. Los recién nacidos prematuros con riesgo de síndrome de dificultad respiratoria reciben tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP). Muchos recién nacidos empeoran a pesar de la CPAP y son intubados para administrarles surfactante, una terapia eficaz para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria. La intubación endotraqueal se asocia a efectos adversos. Como alternativa se ha reportado la administración faríngea de surfactante a animales y humanos prematuros.

Objetivo. Evaluar si la administración profiláctica de surfactante orofaríngeo a recién nacidos prematuros en el momento de nacer reduce la tasa de intubación por insuficiencia respiratoria.

Diseño, entorno y participantes. Este ensayo clínico aleatorizado no cegado de grupos paralelos (Surfactante orofaríngeo profiláctico para recién nacidos prematuros [POPART]) se llevó a cabo entre el 17 de diciembre de 2017 y el 11 de septiembre de 2020 en nueve unidades terciarias de cuidados intensivos neonatales de seis países europeos. Los criterios de inclusión fueron: nacidos antes de las 29 semanas de gestación sin anomalías congénitas graves, para los que se planificaron cuidados intensivos. Los datos se analizaron entre el 27 de julio de 2022 y el 20 de junio de 2023.

Intervención. Los recién nacidos fueron asignados aleatoriamente a recibir surfactante orofaríngeo al nacer y CPAP

o solo CPAP. La aleatorización se estratificó por centro y edad gestacional (EG).

Resultados y medidas principales. El resultado primario fue la intubación en la sala de partos por bradicardia y/o apnea o en la unidad de cuidados intensivos neonatales, por presentar criterios preespecificados de insuficiencia respiratoria durante las primeras 120 horas de vida. Los cuidadores sabían a qué grupo se había asignado cada recién nacido.

Resultados. De los 251 participantes (edad gestacional media [DE], 26 [1,5] semanas) que estaban bien emparejados al inicio del estudio, 126 (69 [54,8%] varones) con un peso medio al nacer de 858 (261) gramos fueron asignados al grupo de surfactante orofaríngeo, y 125 (63 [50,4%] varones) con un peso medio al nacer de 829 (253) gramos fueron asignados al grupo de control. La proporción de recién nacidos intubados dentro de las 120 horas fue parecida en los dos grupos (80 [63,5%] en el grupo tratado con surfactante orofaríngeo y 81 [64,8%] en el grupo de control; riesgo relativo, 0,98 [IC del 95%, 0,81-1,18]). Se diagnosticó y trató por neumotórax a un mayor número de recién nacidos asignados al grupo tratado con surfactante orofaríngeo (21 [16,6%] frente a 8 [6,4%]; $p = 0,04$).

Conclusiones y relevancia. Este ensayo clínico aleatorizado halló que la administración de surfactante orofaríngeo profiláctico a los recién nacidos antes de las 29 semanas no redujo la tasa de intubación en las primeras 120 horas de vida. Estos hallazgos sugieren que la administración de surfactante en la orofaringe inmediatamente después del nacimiento, además de la CPAP, no se debe utilizar de forma rutinaria.

Hidroxycicloroquina en el primer trimestre del embarazo: aumento en el riesgo de malformaciones

(*Hydroxychloroquine in the 1st trimester of pregnancy: an increase in malformations*)

Prescrire International 2023; 32 (253): 274

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: fetotoxicidad, Plaquenil

Un estudio realizado a partir de las bases de datos de utilización de los servicios de salud en EE UU, publicado en 2021, evaluó el riesgo de malformaciones en lactantes que habían estado expuestos a la hidroxycicloroquina (Plaquenil u otras marcas) dentro del útero, durante el primer trimestre del embarazo [1].

Se comparó a un total de 2.045 mujeres, que estuvieron expuestas a la hidroxycicloroquina durante el primer trimestre del embarazo, con unos 3 millones de mujeres embarazadas que no lo estuvieron.

Entre las mujeres expuestas a la hidroxycicloroquina durante el primer trimestre del embarazo, alrededor del 25% estuvieron

expuestas durante 30 días o menos, y el 40% durante más de 60 días.

La incidencia de malformaciones fue aproximadamente del 5,5% en los lactantes expuestos, en comparación con el 3,5% en los que no estuvieron expuestos. Tras ajustar varios factores de confusión, incluyendo un diagnóstico de trastornos reumáticos crónicos (cuyo tratamiento o exacerbaciones pueden tener posibles efectos nocivos durante el embarazo) y medicamentos concomitantes, el riesgo relativo estimado de malformaciones en mujeres expuestas a la hidroxycicloroquina, durante el primer trimestre del embarazo, fue de 1,26 (intervalo de confianza del 95%: 1,04-1,53) [1].

El análisis según el tipo de malformación —aunque impreciso

debido al pequeño número de casos—, mostró un riesgo 2 veces mayor de malformaciones del tracto urinario y un riesgo 4 veces mayor de hendiduras bucales en los lactantes expuestos. El riesgo de malformaciones respiratorias resultó ser casi 2 veces mayor, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. Entre los 112 lactantes con malformaciones, 12 tenían más de un defecto, pero no se encontraron combinaciones de malformaciones específicas [1].

En este estudio solo se incluyeron los recién nacidos vivos. La exclusión de abortos y mortinatos pudo haber llevado a subestimar el riesgo de malformaciones relacionadas con la exposición a la hidroxicloroquina.

En la práctica Estos datos indican que hay que tener precaución cuando se considere el uso de hidroxicloroquina para tratar un trastorno reumático inflamatorio crónico en una mujer que esté o pueda quedar embarazada. Cuando su uso no está basado en datos fehacientes —como sucedió cuando lo recomendaron para la prevención de la covid-19— no es razonable asumir tal riesgo [2].

Referencias

- 1- Huybrechts KF et al. “Hydroxy- chloroquine early in pregnancy and risk of birth defects” *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224 (3): 22 pages.
- 2- Prescrire Editorial Staff “Hydroxychloroquine in covid-19: no proven efficacy, including in less severe forms of the disease” published online at english. prescrire.org July 2020: 2 pages.

Zonisamida: durante el embarazo ¿es tan peligrosa como el topiramato?

(Zonisamide: as dangerous as topiramate during pregnancy?)

Prescrire International 2023;32(254):300

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: Zonegran, antiepiléptico, inhibidor de la anhidrasa carbónica, teratogenia, fetotoxicidad

- La EMA ha llegado a la conclusión de que se debería “considerar” el hacer una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con zonisamida. Su similitud farmacológica con el topiramato, que tiene efectos teratogénicos establecidos, además de los escasos datos disponibles, indican que es necesario ejercer precaución con las mujeres que están o que podrían quedar embarazadas.

La zonisamida (Zonegran u otras marcas), al igual que el topiramato, es un antiepiléptico que inhibe la anhidrasa carbónica [1,2]. El topiramato es teratogénico y fetotóxico: expone al feto a un riesgo, en particular, de microcefalia, restricciones del crecimiento fetal y parto prematuro, y, a largo plazo, de alteraciones del desarrollo psicomotor y trastorno del espectro autista [2,3]. En 2022, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA analizó los datos sobre el uso de zonisamida durante el embarazo [4].

Asegúrese de que la paciente no esté embarazada e informe a la pareja sobre los riesgos para el feto. Después de este análisis, el PRAC recomendó modificar el resumen de las características del producto (RCP) de los productos que contienen zonisamida: se estipuló que “se debería considerar el hacer una prueba de embarazo” antes de iniciar el tratamiento, y que “en humanos, se desconoce el riesgo de malformaciones congénitas graves y de alteraciones del desarrollo neurológico”. Hasta ese momento, los RCP mencionaban “un aumento en la proporción de bebés nacidos con bajo peso (...), prematuros o pequeños para la edad gestacional”. También se añadió a los RCP la necesidad de informar a las mujeres que pudieran quedar embarazadas sobre el posible riesgo para el feto, así como también que se debería aconsejar a la mujer que está embarazada o cree que podría estarlo que “contacte a su médico inmediatamente”. El RCP y el prospecto de la marca Zonegran fueron modificados para incluir esta información [1,4].

Los siguientes fragmentos ya estaban en los RCP de los productos que contienen zonisamida y no han sido modificados: la zonisamida “no debe ser utilizada” por mujeres que podrían

quedar embarazadas y que no estén usando anticonceptivos eficaces “a menos que sea claramente necesario”. Se deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta un mes después de interrumpirlo, es decir, hasta que se elimina a la zonisamida del organismo [1,4].

Datos en animales y humanos que indican que se debe ejercer precaución. Según nuestra revisión bibliográfica, los estudios de zonisamida en diferentes especies animales han revelado malformaciones esqueléticas, retraso de la osificación, disminución del peso fetal y malformaciones cardiovasculares (comunicación interventricular). Con concentraciones plasmáticas de zonisamida inferiores o cercanas a los niveles terapéuticos para humanos se observó muerte embrionaria y fetal en monos [5-7].

Los datos relacionados con la exposición de mujeres embarazadas a la zonisamida son escasos. En un registro de EE UU, se observó un peso más bajo para la edad gestacional, con mayor frecuencia entre los bebés expuestos a la zonisamida (12%) que entre los expuestos a otro antiepiléptico, la lamotrigina (7%), así como menor tamaño al nacer. Los pocos estudios disponibles, que se basan en un número reducido de casos, notificaron abortos espontáneos y tasas de “malformaciones congénitas graves” que iban del 0,9% al 13% entre los 257 bebés expuestos en el útero solo a zonisamida, incluyendo un caso de anencefalia, uno de hernia inguinal y un onfalocele (una malformación de la pared abdominal) [5-7].

El informe de la evaluación del PRAC —que le solicitamos a la EMA— menciona que la empresa recibió 140 notificaciones de exposición a la zonisamida durante el embarazo, y los eventos más frecuentes fueron los siguientes: 26 abortos espontáneos, 10 abortos terapéuticos, 6 casos de restricción del crecimiento fetal, 4 malformaciones del tabique interauricular, 4 malformaciones del tabique interventricular, 4 casos de hipospadias, 3 de espina bífida y 3 de hidrocefalia. El informe menciona en particular que, en 2 casos de espina bífida, el feto también había sido expuesto al ácido valproico o a uno de sus derivados [8].

Además, los fetos expuestos y, después, los recién nacidos se exponen a todo el perfil de efectos adversos de la zonisamida,

incluyendo en particular un riesgo previsible de acidosis metabólica [2]. Aún no se han estudiado las consecuencias a largo plazo de la exposición en el útero a la zonisamida sobre el desarrollo infantil [2,8].

En la práctica, algunos factores indican que es necesario ejercer extrema precaución cuando se considera usar zonisamida para tratar a una mujer que podría quedar embarazada, a saber: un mecanismo de acción similar al del topiramato, un teratogénico conocido; los datos obtenidos en estudios con animales; y el bajo peso al nacer y la restricción del crecimiento fetal, tal como sucede con el topiramato. Hasta que se pruebe lo contrario, es prudente considerar que la zonisamida es tan peligrosa como el topiramato.

Referencias

1. European Commission "SmPC-Zonegran" 15 February 2023 + EMA "SmPC-Zonisamide Mylan" 8 June 2023 + ANSM "RCP-Zonisamide Sandoz" 6 June 2023 + "RCP-Zonisamide Teva" 5 June 2023.
2. "Topiramate et zonisamide" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
3. "Topiramate: prescription et dispensation restreintes en raison des risques en cas de grossesse" *Rev Prescrire* 2023; 43 (471): 20.
4. EMA - CHMP "Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). Zonisamide. EMEA/H/C/ PSUSA/00003152/202203" 15 December 2022: 2 pages.
5. "Zonisamide". 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 7 March 2023: 4 pages.
6. "Zonisamide". In: "TERIS Teratogen Information System". depts.washington.edu/terisdb accessed 7 March 2023: 2 pages.
7. Mc Cluskey G et al. "Zonisamide safety in pregnancy: Data from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy register" *Seizure* 2021; 91: 311-315.
8. EMA "Zonegran (zonisamide), ASK-137481 - Release letter to the requester" 8 August 2023 + "PRAC PSUR assessment report - EMA/H/C/PSUSA/00003152/202203 - zonisamide" 1 December 2022: 109 pages.

Denosumab. La FDA advierte que un fármaco para tratar la osteoporosis puede causar hipocalcemia grave en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada

(Denosumab. FDA Slaps Boxed Warning on Osteoporosis Drug — Denosumab can cause severe hypocalcemia in patients with advanced CKD, agency finds)

Kristen Monaco

MedPage Today, 19 de enero de 2024

<https://www.medpagetoday.com/endocrinology/osteoporosis/108332>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: Prolia, pacientes en diálisis, niveles bajos de calcio en sangre, el calcio y la osteoporosis

La FDA ha añadido a la etiqueta denosumab (Prolia), un medicamento para tratar la osteoporosis, una advertencia de caja sobre el riesgo de hipocalcemia grave en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERC), anunció la agencia el 19 de enero.

Tras revisar la evidencia, incluyendo los nuevos datos publicados en JAMA, la FDA determinó que, comparado con los bifosfonatos, en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, especialmente aquellos en diálisis, el denosumab puede aumentar el riesgo de hipocalcemia grave. Los pacientes en diálisis o con trastornos minerales y óseos (TMO) tienen un mayor riesgo de presentar niveles muy bajos de calcio en sangre.

Los nuevos datos, que incluían a mujeres en diálisis, mostraron que el 41% desarrollaron hipocalcemia grave durante las 12 primeras semanas de tratamiento con denosumab, en comparación con el 2,0% de las que tomaban bifosfonatos orales.

La advertencia "más destacada" de la FDA, la advertencia en caja, menciona la posibilidad de que se produzcan daños graves por hipocalcemia severa. Esto podría incluir hospitalización, eventos que amenazan la vida y muerte en pacientes con ERC avanzada que consumen denosumab. La hipocalcemia grave también puede ser asintomática o presentar síntomas como confusión, convulsiones, ritmo cardíaco irregular, desmayos, espasmos faciales, espasmos musculares incontrolados o

debilidad, hormigueo o entumecimiento en algunas partes del cuerpo.

Como parte de su nuevo comunicado sobre la seguridad del fármaco, la FDA aconsejó a los médicos que seleccionaran apropiadamente a los pacientes a los que les van a prescribir este tratamiento, y aumentarán la vigilancia de los niveles de calcio en sangre, en particular durante las primeras 2 a 10 semanas después de cada inyección. También pueden requerir suplementos de calcio y vitamina D.

Los médicos, antes de prescribir denosumab, deben valorar la función renal de sus pacientes y considerar el riesgo de hipocalcemia grave con denosumab, en el contexto de otros tratamientos disponibles para tratar la osteoporosis en pacientes con ERC avanzada, especialmente aquellos en diálisis.

"Si se sigue considerando el uso de Prolia en estos pacientes, ya sea de forma inicial o continuada, hay que valorar sus niveles de calcio en sangre y verificar si presentan signos de ERC con trastorno mineral óseo", aconsejó la FDA.

Los pacientes que toman denosumab no deben suspender la medicación sin consultar antes con su médico.

La actualización de la etiqueta se produce después de que la FDA hubiera emitido una alerta de seguridad en noviembre de 2022 sobre el riesgo potencial de hipocalcemia por denosumab en mujeres dependientes de diálisis. La alerta de seguridad se produjo cuando los resultados provisionales del estudio de seguridad que está haciendo Amgen, su fabricante, y que es parte

de un estudio que exigió la FDA al aprobar el medicamento- indicaran un mayor riesgo de hipocalcemia en pacientes con enfermedad renal avanzada.

El fármaco fue aprobado por primera vez en 2010 para tratar a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y alto riesgo de fractura ósea, y más tarde se aprobó para tratar a hombres con osteoporosis, la osteoporosis inducida por glucocorticoides y la pérdida ósea en quienes reciben terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata y para mujeres que reciben

terapia con inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama. (El denosumab también está aprobado con el nombre comercial de Xgeva para reducir el riesgo de acontecimientos relacionados con los huesos en determinados pacientes con cáncer).

Administrado mediante inyección cada 6 meses, el tratamiento actúa bloqueando la proteína activadora del receptor del factor nuclear kappa beta (RANK) e impide que los osteoclastos descompongan el hueso en el organismo.

Revisión de Romosozumab (Evenity) para la osteoporosis postmenopáusica grave

(Review of Romosozumab (EVENTY) for Severe Postmenopausal Osteoporosis)

Worst Pills, Best Pills. Diciembre, 2023

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(1)

Tags: osteoporosis postmenopáusica grave, romosozumab, Evenity, eventos adversos graves, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, bifosfonatos, alendronate, fracturas atípicas de fémur.

Más de 10 millones de adultos de 50 años o más padecen osteoporosis, la enfermedad ósea más frecuente en EE UU [1]. La osteoporosis se produce cuando disminuye la masa ósea y la densidad mineral ósea [2]. La consiguiente disminución de la fuerza ósea puede aumentar el riesgo de fracturas, provocando dolor, discapacidad y un mayor riesgo de muerte, por ejemplo, tras fracturas de cadera. Aunque la osteoporosis se puede desarrollar a cualquier edad, las mujeres posmenopáusicas corren un riesgo especial.

En 2019, la FDA aprobó romosozumab (Evenity), como inyección subcutánea (bajo la piel) para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas (como las que tienen antecedentes de fracturas osteoporóticas) y en las que no han funcionado otras terapias contra la osteoporosis [3]. Romosozumab es un anticuerpo monoclonal y pertenece a una nueva clase de principios activos contra la osteoporosis. Este medicamento tiene un doble efecto en la prevención de fracturas: evita la resorción (disolución) del hueso y también estimula la formación de hueso nuevo. Romosozumab se administra en una dosis total de 210 miligramos una vez al mes durante 12 meses por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Dado que el efecto formador de hueso del medicamento disminuye al cabo de un año, éste no debe tomarse durante más de 12 meses. Los pacientes también deben mantener una suplementación adecuada de calcio y vitamina D durante todo el tratamiento.

El romosozumab se asocia a varios eventos adversos graves, de los cuales los más preocupantes son el aumento del riesgo de infarto de miocardio (ataque cardíaco), accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular, por lo que tiene una advertencia en recuadro (la advertencia de seguridad más fuerte que puede exigir la FDA), y los pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en el último año no deben tomarlo [4]. Este riesgo añadido es especialmente preocupante porque muchos de los pacientes con más probabilidades de considerar la posibilidad de tomar romosozumab ya presentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Si un paciente sufre un infarto de miocardio o un

ictus durante el tratamiento, debe interrumpir el uso de romosozumab.

El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen (Public Citizen's Health Research Group)* instó encarecidamente a la FDA a que no aprobara el romosozumab [5]. Clasificamos este medicamento como "**No usar**" porque sus riesgos significativos superan sus beneficios, y porque los datos a largo plazo sobre su seguridad aún no están disponibles.

Evidencia sobre la eficacia de romosozumab

La aprobación de romosozumab se basó en dos ensayos que reclutaron a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de edades comprendidas entre 55 y 90 años [6]. Menos del 2% de los sujetos de ambos ensayos se inscribieron en EE UU. El primero de estos ensayos era controlado con placebo e incluyó a 7.180 sujetos (con una edad promedio de 71 años) quienes recibieron una inyección mensual de romosozumab o un placebo durante los primeros 12 meses del ensayo. Durante los segundos 12 meses, todos los sujetos recibieron denosumab (Prolia, Xgeva), otro medicamento contra la osteoporosis. Tanto a los 12 como a los 24 meses, los sujetos del grupo de romosozumab tuvieron un aumento significativo de la densidad mineral ósea en comparación con los del grupo placebo. A los 12 meses, quienes recibieron el medicamento también presentaban una incidencia significativamente menor de fracturas clínicas (fracturas no vertebrales y vertebrales sintomáticas) en general, mientras que el riesgo absoluto de fracturas vertebrales se redujo significativamente en un 1,3% a los 12 meses y en un 1,9% a los 24 meses. Es importante señalar que las fracturas vertebrales no son huesos rotos, como se suele decir de las fracturas: más bien, éstas se refieren a vértebras colapsadas que pueden ocurrir con poco o ningún traumatismo como resultado de la osteoporosis. Muchas de estas fracturas no necesariamente producen síntomas [7]. De las fracturas clínicas que se produjeron en sujetos que tomaban romosozumab, el 88% fueron fracturas no vertebrales. Para estas fracturas, la diferencia en las tasas de fractura entre los grupos de pacientes no fue significativa.

El segundo estudio fue controlado con una sustancia activa e incluyó a 4.093 sujetos que fueron aleatorizados para recibir una inyección mensual de romosozumab o una dosis oral semanal de alendronato (Binosto, Fosamax), otro medicamento para la osteoporosis, durante los primeros 12 meses del estudio [8]. Durante los siguientes 12 meses del estudio, todos los sujetos

recibieron alendronato. Los sujetos eran algo mayores (edad promedio de 74 años) y también tenían un mayor riesgo de fracturas que los inscritos en el ensayo controlado con placebo. Al igual que en el otro ensayo, los sujetos del grupo de romosozumab presentaron un aumento significativo de la densidad mineral ósea tanto a los 12 como a los 24 meses de seguimiento. Éstos también tuvieron una incidencia significativamente menor de fracturas clínicas en comparación con los que tomaron alendronato. Los sujetos del grupo de sólo alendronato tuvieron una incidencia significativamente mayor de cualquier fractura vertebral (8,0%), en comparación con los que habían recibido romosozumab durante los 12 primeros meses (4,1%). Y, a diferencia de los resultados del ensayo controlado con placebo, los sujetos que recibieron romosozumab también tuvieron un menor riesgo de fracturas no vertebrales (8,7%) en comparación con los sujetos del grupo de alendronato (10,6%).

Preocupaciones graves sobre la seguridad de romosozumab

En ambos ensayos, los eventos adversos más frecuentes asociados a romosozumab fueron dolores articulares (artralgia) y cefaleas [9]. Sin embargo, otros eventos adversos graves también se produjeron con mayor frecuencia con el uso de romosozumab, tales como reacciones de hipersensibilidad, tipo angioedema (hinchazón de los labios u otras partes de la cara o la boca que puede dificultar la respiración) e hipocalcemia (niveles bajos de calcio en sangre) [10]. La osteonecrosis (muerte del hueso) de la mandíbula es otro evento adverso menos frecuente que puede producirse en pacientes que utilizan medicamentos para la osteoporosis, incluido romosozumab. En ambos ensayos, tres sujetos de los grupos de romosozumab y un sujeto del grupo de alendronato desarrollaron osteonecrosis de la mandíbula. Romosozumab también puede aumentar el riesgo de fracturas femorales (hueso del muslo) con traumatismos mínimos o inexistentes, denominadas fracturas atípicas porque se asocian a un dolor inusual.

Lo que más preocupa del romosozumab es su mayor riesgo cardiovascular [11]. Aunque entre los grupos en el ensayo controlado con placebo no se observaron diferencias, en el ensayo controlado con alendronato, el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares, como infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular, fue casi el doble en los sujetos tratados con romosozumab (2,0%) en comparación con los que habían recibido alendronato (1,1%). Los episodios cardiovasculares se produjeron en pacientes con y sin antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular [12].

En un ensayo más pequeño controlado con placebo se observaron riesgos cardiovasculares similares entre los hombres con osteoporosis [13]. Además, un análisis de los eventos adversos notificados al Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA en el año posterior a la aprobación de romosozumab halló más notificaciones de eventos adversos cardiovasculares de los esperados [14]. Un análisis similar de las notificaciones voluntarias de eventos adversos en la base de datos japonesa de notificación de eventos adversos hasta mayo de 2021 mostró resultados comparables [15].

Qué hacer

Si usted es una mujer posmenopáusica con alto riesgo de fracturas, el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* (*Public Citizen's Health Research Group*) le recomienda “No

usar” romosozumab porque sus beneficios limitados no compensan los graves riesgos cardiovasculares asociados con él.

Los bifosfonatos orales, como el alendronato o el risedronato (Actonel, Atelvia) están aprobados por la FDA para reducir el riesgo de fracturas óseas en mujeres posmenopáusicas [16]. Sin embargo, designamos a los bifosfonatos como medicamentos de “Uso Limitado” debido a los graves eventos adversos asociados a ellos, como las fracturas atípicas de fémur y recomendamos que su uso se limite a pacientes con alto riesgo de fracturas. Además, no recomendamos el uso continuado de bifosfonatos durante más de cinco años para minimizar el riesgo de eventos adversos [17]. Si padece osteoporosis y tiene un riesgo elevado de fracturas, hable con su médico sobre los tratamientos más adecuados para usted.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Osteoporosis or low bone mass in older adults: United States, 2017–2018. March 31, 2021. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db405.htm>. Accessed September 26, 2023.
- National Institutes of Health. Overview of osteoporosis. Reviewed December 2022. <https://www.niams.nih.gov/health-topics/osteoporosis>. Accessed September 26, 2023.
- Amgen. Label: romosozumab (EVENTY). April 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=471baba2-7154-4488-9891-0db2f46791e7&type=display>. Accessed September 26, 2023.
- Amgen. Label: romosozumab (EVENTY). April 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=471baba2-7154-4488-9891-0db2f46791e7&type=display>. Accessed September 26, 2023.
- Public Citizen. Testimony before the FDA's Bone, Reproductive and Urologic Drug Advisory Committee regarding romosozumab. January 16, 2019. <https://www.citizen.org/article/testimony-before-the-fdas-bone-reproductive-and-urologic-drugs-advisory-committee-regarding-romosozumab/>. Accessed September 26, 2023.
- Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture. April 9, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-osteoporosis-postmenopausal-women-high-risk-fracture>. Accessed September 26, 2023.
- Harvard Health Publishing. Treating osteoporotic fractures of the spine. December 1, 2008. https://www.health.harvard.edu/newsletter_article/treating_osteoporotic_fractures_of_the_spine. Accessed September 28, 2023.
- Food and Drug Administration. FDA briefing document for BLA 761062, review of romosozumab for treatment of osteoporosis in postmenopausal women at risk of fracture; Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee. January 16, 2019. <https://www.fda.gov/media/121257/download>. Accessed September 26, 2023.
- Amgen. Label: romosozumab (EVENTY). April 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=471baba2-7154-4488-9891-0db2f46791e7&type=display>. Accessed September 26, 2023.
- Food and Drug Administration. FDA briefing document for BLA 761062, review of romosozumab for treatment of osteoporosis in postmenopausal women at risk of fracture; Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee. January 16, 2019. <https://www.fda.gov/media/121257/download>. Accessed September 26, 2023.
- Food and Drug Administration. FDA briefing document for BLA 761062, review of romosozumab for treatment of osteoporosis in postmenopausal women at risk of fracture; Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee. January 16,

2019. <https://www.fda.gov/media/121257/download>. Accessed September 26, 2023.
12. Amgen. Label: romosozumab (EVENTY). April 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?sctid=471baba2-7154-4488-9891-0db2f46791e7&type=display>. Accessed September 26, 2023.
13. Food and Drug Administration. FDA briefing document for BLA 761062, review of romosozumab for treatment of osteoporosis in postmenopausal women at risk of fracture; Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee. January 16, 2019. <https://www.fda.gov/media/121257/download>. Accessed September 26, 2023.
14. Vestergaard Kvist A, Faruque J, Vallejo-Yagüe E, et al. Cardiovascular safety profile of romosozumab: A pharmacovigilance analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Clin Med*. 2021;10(8):1660.]
15. Kotake K, Mitsuboshi S, Omori Y, et al. Evaluation of risk of cardiac or cerebrovascular events in romosozumab users focusing on comorbidities: Analysis of the Japanese adverse drug event report database. *J Pharm Technol*. 2023;39(1):23-28.
16. Romosozumab (EVENTY) and severe postmenopausal osteoporosis. Possible increase in mortality and cardiovascular events, with an efficacy barely superior to alendronic acid. *Prescrire Int*. 2021;30(224):61-64.
17. Oral Bisphosphonates for osteoporosis: Important warnings. *Worst Pills, Best Pills News*. October 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1425>. Accessed September 26, 2023.

Atropina tópica para el control de la miopía infantil: Estudio de evaluación a largo plazo del tratamiento con atropina.

(*Topical Atropine for Childhood Myopia Control: The Atropine Treatment Long-Term Assessment Study*).

Li Y, Yip M, Ning Y, Chung J, Toh A, Leow C, Liu N, Ting D, Schmetterer L, Saw SM, Jonas JB, Chia A, Ang M.

JAMA Ophthalmol. 2024;142(1):15-23. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2023.5467.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2812372> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: ATOM, errores de refracción, tratamiento para los errores de refracción

Resumen

Importancia: Los resultados de los ensayos clínicos a corto plazo que han utilizado gotas oftálmicas de atropina para el control de la miopía infantil han aportado resultados inconsistentes, con poca información de seguridad a largo plazo u otros resultados informados.

Objetivo: Informar sobre la seguridad y los resultados a largo plazo del uso de atropina tópica para el control de la miopía infantil.

Diseño, contexto y participantes: Este estudio observacional prospectivo y de doble ciego, de los ensayos clínicos aleatorizados *Atropine for the Treatment of Myopia* (ATOM) 1 y ATOM2 tuvo lugar en dos centros, e incluyó a adultos que fueron evaluados entre 2021 y 2022 que habían participado en el estudio ATOM1 (atropina 1% vs placebo; 1999 a 2003) y en el estudio ATOM2 (atropina 0,01% vs 0,1% vs 0,5%; entre 2006 y 2012).

Principales medidas de resultado: Cambio en el equivalente esférico ciclopléjico (ES) con longitud axial (LA); incidencia de complicaciones oculares.

Resultados: Entre los 400 participantes de cada cohorte original, el equipo de estudio evaluó a 71 de 400 participantes adultos ATOM1 (17,8% de la cohorte original; edad media [DE] 30,5 [1,2] años; 40,6% mujeres) y 158 de 400 participantes adultos

ATOM2 (39,5% de la cohorte original; edad media [DE], 24,5 [1,5] años; 42,9% mujeres) cuyas características basales (ES y LA) eran representativas de la cohorte original. En este estudio, en el que se evaluó a los participantes de ATOM1, la media (DE) de ES y LA fue de -5,20 (2,46) dioptrías (D), 25,87 (1,23) mm y -6,00 (1,63) D, 25,90 (1,21) mm en los grupos tratados con atropina al 1% y placebo, respectivamente (diferencia de ES, 0,80 D; IC del 95%, -0,25 a 1,85 D; P = 0,13; diferencia de LA, -0,03 mm; IC del 95%, -0,65 a 0,58 mm; P = 0,92). En los participantes de ATOM2, la media (DE) de ES y LA fue de -6,40 (2,21) D; 26,25 (1,34) mm; -6,81 (1,92) D, 26,28 (0,99) mm; y -7,19 (2,87) D, 26,31 (1,31) mm en los grupos de atropina al 0,01%, 0,1% y 0,5%, respectivamente. No hubo diferencias en la incidencia a los 20 años de cataratas/opacidades del cristalino, degeneración macular por miopía o la atrofia parapapilar (zona β/γ) al comparar el grupo tratado con atropina al 1% frente al grupo placebo.

Conclusiones y relevancia: Entre aproximadamente una cuarta parte de los participantes originales, el uso de colirios tópicos de atropina a corto plazo que oscilaban entre el 0,01% y el 1,0% durante una duración de 2 a 4 años durante la infancia no se asoció con diferencias en los errores refractivos finales entre 10 y 20 años después del tratamiento. No hubo una mayor incidencia de complicaciones oculares relacionadas con el tratamiento o la miopía en el grupo tratado con atropina al 1% frente al grupo placebo. Estos hallazgos pueden afectar al diseño de futuros ensayos clínicos, ya que se necesitan más estudios para investigar la duración y la concentración de atropina para el control de la miopía infantil.

Ustekinumab (Stelara): no administrar vacunas vivas antes de los seis meses de edad a los recién nacidos que hayan sido expuestos en el útero (*Ustekinumab (Stelara)*): *no live vaccines before 6 months of age for infants who have been exposed in útero* *Prescrire International*, 2023;32(254): 299

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: inmunosupresión, interleucinas, anticuerpo monoclonal, colitis ulcerosa, infliximab, Remicade, inhibidor del FNT alfa, certolizumab pegol, Cimzia, adalimumab, Humira

• Los recién nacidos expuestos en el útero a un inmunosupresor como ustekinumab son, como resultado, susceptibles de padecer infecciones graves durante varios meses después del nacimiento si reciben una vacuna que contenga bacterias o virus vivos atenuados.

El ustekinumab (Stelara) es un anticuerpo monoclonal inmunosupresor que inhibe las interleucinas 12 y 23. En la UE, está autorizado para tratar la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la psoriasis y la artritis psoriásica. No está contraindicado durante el embarazo, pero, según el resumen de las características del producto (RCP), “es preferible evitar [su] uso” dado que se tienen pocos datos en mujeres embarazadas [1]. A finales de 2022, la EMA recomendó que se actualizara el RCP para añadir que no se recomienda administrar vacunas vivas que contengan bacterias o virus atenuados (es decir, BCG, sarampión, parotiditis, rubeola, vacuna antirrotavírica o antipalúdica) a los recién nacidos expuestos en el útero a ustekinumab durante los seis meses posteriores al nacimiento o hasta que las concentraciones plasmáticas de ustekinumab sean indetectables. Esto tiene que ver con el hecho de que el ustekinumab atraviesa la placenta y se ha detectado en la sangre de los recién nacidos, lo que los expone a infecciones graves después del nacimiento. El 3 de agosto de 2023, estas modificaciones en el RCP aún no habían sido ratificadas por la Comisión Europea [1,2].

En 2022, Prescrire informó sobre la muerte de un recién nacido expuesto al infliximab en el útero (Remicade u otras marcas), un inmunosupresor inhibidor del FNT alfa, después de haber recibido una vacuna BCG a los tres meses de edad. En la UE, se actualizaron los RCP del infliximab: ahora mencionan que es necesario esperar hasta los 12 meses antes de administrar una vacuna que contenga bacterias o virus atenuados. De hecho, el infliximab se ha detectado en la sangre de los niños expuestos en el útero hasta los 12 meses después del nacimiento [3].

El intervalo que se debe respetar antes de administrar una vacuna que contenga bacterias o virus atenuados es diferente en los RCP de otros inhibidores del FNT alfa, por ejemplo: con el etanercept (Enbrel u otras marcas), 16 semanas después de la última dosis que recibió la madre; con el certolizumab pegol (Cimzia) y con el adalimumab (Humira u otras marcas), 5 meses; y con el golimumab (Simponi), 6 meses. En algunos casos se ofrece una

justificación. Por ejemplo, el RCP de Cimzia menciona un estudio en 14 recién nacidos de madres cuyas concentraciones plasmáticas de certolizumab estaban por debajo del límite de cuantificación en todos los recién nacidos de cuatro a ocho semanas después del nacimiento. De manera similar, el RCP de Simponi indica que “después del tratamiento con un anticuerpo monoclonal que bloquea el FNT durante el embarazo, se ha detectado el anticuerpo en el suero de los bebés nacidos de las mujeres tratadas hasta seis meses después” [1].

El 3 de agosto de 2023, los RCP europeos de otros anticuerpos monoclonales inmunosupresores que se usan para las enfermedades inflamatorias crónicas frecuentes no proveen información sobre el riesgo de infección en los recién nacidos expuestos, y no están contraindicados durante el embarazo. Este es el caso, por ejemplo, del guselkumab (Tremfya), el risankizumab (Skyrizi) y el tildrakizumab (Ilumetri) —que, al igual que el ustekinumab, son anticuerpos monoclonales que inhiben la interleucina 23—, y del tocilizumab (Roactemra), un anticuerpo monoclonal que inhibe la interleucina 6 [1].

En la práctica, dado el riesgo de infecciones graves en recién nacidos expuestos en el útero a un inmunosupresor, se debe ejercer extrema precaución cuando se considera administrar una vacuna que contenga bacterias o virus atenuados, sobre todo las vacunas BCG o las antirrotavíricas, sopesando cuidadosamente los beneficios y los riesgos. A causa de la incertidumbre que rodea la duración de la inmunosupresión en los recién nacidos expuestos y la escasa evaluación del intervalo que se debe respetar antes de la vacunación, parece prudente posponer este tipo de vacunación lo más posible y a la vez evitar la exposición de los niños sin vacunar a la infección que podría contraer de la familia y los amigos.

Referencias

1. European Commission “SmPC-Stelara” 9 November 2022 + “SmPC-Enbrel” 20 March 2023 + “SmPC-Cimzia” 23 June 2023 + “SmPC-Simponi” 22 March 2021 + “SmPC-Roactemra” 23 January 2023 + “SmPC-Tremfya” 15 July 2022 + “SmPC-Ilumetri” 24 July 2023 + “SmPC-Skyrizi” 10 January 2023 + “SmPC-Humira” 16 December 2021.
2. EMA - PRAC “Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 24-27 October 2022” 28 October 2022: 6 pages.
3. “Infliximab during pregnancy: fatal BCG infections in infants” *Prescrire Int* 2023; 32 (244): 21.

Salud Mental

No administre fármacos contra el Alzheimer a personas asintomáticas

(Don't Give Symptom-Free People Alzheimer's Drugs)

Adriane Fugh-Berman, Judy Butler

Hastings Bioethics Forum, 23 de octubre de 2023

<https://www.thehastingscenter.org/dont-give-symptom-free-people-alzheimers-drugs/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: placa amiloide, Asociación contra el Alzheimer, solanezumab, biomarcador de placa amiloide. Adulhem, Leqembi, donanemab

Los resultados de un gran estudio financiado por el gobierno sobre el solanezumab [1], un fármaco experimental contra el Alzheimer que actúa sobre el amiloide cerebral, no han detectado que aporte beneficios a las personas con función cognitiva normal que tienen niveles elevados de amiloide. Los resultados de este ensayo controlado, aleatorizado, definitivo y de largo plazo deberían frenar a los entusiastas en medicar a personas perfectamente normales con niveles anormales de amiloide. Pero, tras décadas de inversión en tratamientos antiamiloides no probados, es poco probable que el acúmulo de evidencia logre que la industria y los grupos que reciben su financiamiento den marcha atrás.

De hecho, la Asociación de Alzheimer propuso recientemente nuevos criterios de diagnóstico que definen el Alzheimer "biológicamente" [2], utilizando biomarcadores plasmáticos de placa amiloide. Sorprendentemente, la asociación recomienda que se diagnostique Alzheimer a quienes tengan biomarcadores amiloides anormales, independientemente de si tienen pérdida de memoria o cualquier otro síntoma de Alzheimer.

Se supone que las personas con placa en el cerebro acabarán desarrollando síntomas, y si durante su vida no presentan problemas cognitivos es porque no han vivido lo suficiente para experimentar su declive preprogramado. Esto no sólo es erróneo, sino peligroso. Muchas personas de 65 años o más tienen cantidades significativas de placa amiloide y, sin embargo, nunca presentan deterioro cognitivo. La conexión entre la placa y el Alzheimer no está clara: aunque el amiloide es un rasgo distintivo del Alzheimer, no hay evidencia suficiente [3] que apoye la teoría de que realmente causa la enfermedad [4].

A la industria farmacéutica le encantaría medicalizar a las personas cognitivamente normales que tienen placa amiloide, porque es un mercado enorme: entre el 30% y el 50% de las personas mayores [5]. Varias empresas farmacéuticas disponen de nuevos fármacos que eliminan la placa amiloide y se utilizan para tratar las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer con deterioro cognitivo, y están a punto de aparecer más medicamentos de este tipo. En 2021, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) concedió la aprobación acelerada al aducanemab (Aduhelm), y en julio de 2023, el lecanemab (Leqembi) de Eisai/Biogen recibió la aprobación definitiva. Medicare cubrirá el lecanemab para los pacientes elegibles inscritos en un registro y se espera que los principales sistemas de salud ofrezcan el fármaco. Es probable que a finales de año la FDA decida si aprueba el último fármaco antiamiloides, el donanemab de Eli Lilly.

Al mismo tiempo, ya existen análisis de sangre que detectan amiloide, incluido uno que los consumidores pueden comprar en línea. Ninguna de estas pruebas ha recibido la aprobación de la FDA. Aunque por el momento ni las empresas que producen los análisis ni los grupos de defensa de este tipo de enfermos recomiendan que se haga el diagnóstico sólo en base al análisis de sangre, ya están dando muestras de entusiasmo por unos análisis de sangre sencillos que creen que revolucionarán el proceso de diagnóstico [6].

Hasta la aparición de los análisis de sangre, la evaluación de la placa amiloide se realizaba mediante una tomografía por emisión de positrones (PET) o el análisis del líquido cefalorraquídeo recogido por punción lumbar. Los escáneres PET son caros y sólo están disponibles en áreas metropolitanas; las punciones lumbares son invasivas, incómodas y pueden causar fuertes dolores de cabeza y otros efectos secundarios. Ninguna de estas pruebas es suficiente para diagnosticar el Alzheimer.

La reciente disponibilidad tanto de fármacos como de análisis de sangre nuevos cuestiona de si el momento que ha escogido la Asociación de Alzheimer para actualizar los criterios de diagnóstico [7] es totalmente casual. Como explicó uno de los autores de la nueva guía [7], "es completamente factible diagnosticar la enfermedad biológicamente a gran escala" y "hay algo que realmente se puede hacer contra la enfermedad". En otras palabras, el acceso a los análisis de sangre canalizará a más pacientes -y a más personas perfectamente normales- hacia fármacos caros para eliminar el amiloide.

Las personas sin síntomas de pérdida cognitiva no deberían tomar estos fármacos, que entrañan riesgos sustanciales, incluyendo la muerte. Ni siquiera está claro que los pacientes que realmente padecen la enfermedad de Alzheimer deban tomar estos fármacos, porque no mejoran los síntomas. En los ensayos clínicos, los pacientes de ambos grupos, el que recibe el tratamiento y el tratado con placebo, siguieron empeorando, y la pequeña diferencia entre ellos, aunque estadísticamente significativa, no fue clínicamente significativa. En otras palabras, ni los pacientes ni las familias notaron ninguna diferencia.

Los fármacos antiamiloides causan graves daños, como hemorragias cerebrales y encogimiento del cerebro. Se sabe que tres pacientes murieron durante los ensayos clínicos con Leqembi y otros tres con los de donanemab, lo que sugiere una tasa de 1 a 2 muertes por cada 1.000 participantes en los ensayos clínicos [8], que suelen ser más sanos de lo normal. Entre la población general, que puede padecer múltiples enfermedades y tomar múltiples fármacos, es probable que esta tasa de mortalidad sea mayor.

Además, los fármacos antiamiloides y los costes asociados a su tratamiento son elevados; en el caso del Leqembi, se prevé que

asciendan a US\$82.500 anuales por paciente [9]. Dado que la mayoría de los pacientes que reciben este fármaco están cubiertos por Medicare, la mayor parte de estos costes correrán a cargo de los contribuyentes.

El diagnóstico mediante análisis de sangre tiene sentido si el objetivo es identificar a muchos pacientes lo antes posible. Por supuesto, las empresas farmacéuticas quieren ampliar el grupo de personas susceptibles de recibir un diagnóstico precoz de Alzheimer, ya que los fármacos antiamiloides disponibles sólo están aprobados para pacientes con la enfermedad en fase inicial. En la actualidad, el diagnóstico de Alzheimer implica múltiples pasos, incluyendo evaluaciones cognitivas, y hay un número limitado de especialistas con los conocimientos necesarios para confirmar el diagnóstico. Así es como debería ser.

La industria y los grupos de defensa de los pacientes financiados por ella se han propuesto agilizar el proceso de diagnóstico para maximizar el número de personas que pueden optar a un tratamiento presintomático. Pero si los individuos con niveles elevados de un biomarcador nunca experimentan deterioro cognitivo, entonces, ¿qué es exactamente lo que se está diagnosticando o tratando?

En el ensayo con solanezumab, tanto el grupo tratado como el grupo placebo presentaron la misma tasa de deterioro cognitivo a los 4,5 años. No hay ninguna evidencia de que cualquiera de los otros fármacos dirigidos contra el amiloide aporte mejores resultados en la prevención del deterioro cognitivo en personas normales.

Y es éticamente cuestionable tratar a pacientes asintomáticos basándose únicamente en un biomarcador. Naturalmente, a los pacientes, lo que más les preocupa son los síntomas reales, no la cantidad de biomarcador en su organismo. Como señaló un epidemiólogo, la eliminación de un biomarcador puede "curar" una enfermedad sin mejorar en absoluto la experiencia del paciente. Y un diagnóstico de Alzheimer puede devastar tanto a los pacientes como a sus familias. La recomendación de etiquetar a personas cognitivamente normales como enfermos de Alzheimer, y hacerlas así elegibles para el tratamiento con fármacos caros y peligrosos, es inconcebible.

Gastar miles de millones de dólares -se prevé que las ventas de Leqembi y donanemab alcancen los US\$5.500 millones en todo el mundo para 2030- para eliminar un biomarcador sin pruebas

de que sea la causa de una enfermedad es una inversión imprudente. Esos dólares podrían invertirse mejor en recursos para mejorar los factores de riesgo modificables conocidos, como la hipertensión, la discapacidad auditiva y la diabetes, que representan alrededor del 40% de las demencias en todo el mundo. Sin embargo, la falsa esperanza que ofrecen la industria y sus secuaces a los pacientes y a sus familias al promover medicamentos que no han demostrado aportar ningún beneficio clínicamente significativo y acarrear daños significativos es peor que los dólares malgastados.

Referencias

1. Sperling RA, Donohue MC, Raman R, Rafii MS, Johnson K, Masters CL, van Dyck CH, Iwatsubo T, Marshall GA, Yaari R, Mancini M, Holdridge KC, Case M, Sims JR, Aisen PS; A4 Study Team. Trial of Solanezumab in Preclinical Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023 Sep 21;389(12):1096-1107. doi: 10.1056/NEJMoa2305032.
2. AAIC>24. Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease: Alzheimer's Association Workgroup <https://aaic.alz.org/diagnostic-criteria.asp>
3. Kasper P Kepp, Nikolaos K Robakis, Poul F Høiland-Carlsen, Stefano L Sensi, Bryce Vissel, The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review, *Brain*, Volume 146, Issue 10, October 2023, Pages 3969–3990, <https://doi.org/10.1093/brain/awad159>
4. GAO. Beta Amyloid Positron Emission Tomography in Dementia and Neurodegenerative Disease. CAG-00431R <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncacal-decision-memo.aspx?proposed=Y&NCAId=308>
5. Driscoll I, Troncoso J. Asymptomatic Alzheimer's disease: a prodrome or a state of resilience? *Curr Alzheimer Res*. 2011 Jun;8(4):330-5. doi: 10.2174/156720511795745348. PMID: 21222594; PMCID: PMC3286868.
6. Alzheimer Association. Earlier diagnosis. https://www.alz.org/alzheimers-dementia/research_progress/earlier-diagnosis
7. Goodman B. With new therapies that promise to slow Alzheimer's disease, researchers race to reform how patients are diagnosed. *CNN* 16 de julio de 2023 <https://www.cnn.com/2023/07/16/health/race-to-reform-alzheimers-disease-diagnosis/index.html>
8. Rodriguez T. Forecasting Real-World Usage of Lecanemab for AD Treatment: An Expert Roundtable. *Neurology Advisor*, 3 de marzo de 2023. <https://www.neurologyadvisor.com/topics/alzheimers-disease-and-dementia/forecasting-real-world-usage-lecanemab-ad-treatment-expert-roundtable/>
9. Allen A. The Real Costs of the New Alzheimer's Drug, Most of Which Will Fall to Taxpayers. *KFF* 2 de agosto de 2023 <https://kffhealthnews.org/news/article/the-real-costs-of-the-new-alzheimers-drug-most-of-which-will-fall-to-taxpayers/>

Antipsicóticos inyectables de acción prolongada en la esquizofrenia

Bol Inf Farmacoter Navar. 2023;31 (1):1-19

<https://doi.org/10.54095/BITN20233101> (de libre acceso en español)

Los antipsicóticos son la base del tratamiento farmacológico de los trastornos esquizofrénicos, tanto en el tratamiento de los episodios agudos como en la prevención de recaídas. Los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (AIAP) pretenden mejorar la adherencia al tratamiento, disminuyendo así el riesgo de recaídas y de ingresos hospitalarios. En los últimos años ha aumentado la comercialización de AIAP, aumentando la

disponibilidad de principios activos y la ampliación de intervalos posológicos (bisemanal, mensual, trimestral y semestral). Esta nueva situación supone un cambio cualitativo en las opciones de abordaje terapéutico de la esquizofrenia, siendo necesario una valoración de los beneficios y riesgos así como de la eficiencia de la prescripción desde el punto de vista de la salud integral del paciente.

Suplementos de vitamina D y cognición: resultados del análisis del ensayo D-Health (Vitamin D supplementation and cognition—Results from analyses of the D-Health trial)

H Pham, M Waterhouse, S Rahman et al

Journal of the American Geriatrics Society, 2023•

<https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.18247>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: suplementos de la vitamina D, prevenir el deterioro cognitivo

Antecedentes. Estudios observacionales han detectado sistemáticamente una relación entre una concentración sérica baja de 25-hidroxivitamina D y un mayor riesgo de deterioro cognitivo. Los resultados de ensayos controlados y aleatorizados en la población general han sido dispares y se han realizado pocos.

Métodos. Se reclutaron 21.315 australianos, residentes en la comunidad, de entre 60 y 84 años, para participar en el ensayo D-Health, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. La intervención consistió en dosis orales mensuales de 60.000 unidades internacionales de vitamina D o placebo durante 5 años. Se evaluó la función cognitiva en un grupo aleatorio de participantes de ≥ 70 años mediante la Entrevista Telefónica del Estado Cognitivo (TICS) a los 2 y 5 años después de la aleatorización. El resultado primario para este análisis fue la puntuación TICS; el resultado secundario fue la proporción de personas con deterioro cognitivo (definido como puntuación

TICS ≤ 25). Se utilizaron modelos mixtos (lineales y logísticos) para analizar los datos.

Resultados. Se entrevistó a 3.887 participantes en el año 2 y a 3.614 participantes en el año 5. La puntuación media TICS en estos puntos temporales fue de 32,3 y 32,2, respectivamente. La suplementación con vitamina D no afectó la función cognitiva medida por la puntuación TICS (diferencia media entre los grupos de vitamina D y placebo 0,04; IC del 95%: -0,14 a 0,23), ni alteró el riesgo de deterioro cognitivo (odds ratio 1,00; IC del 95%: 0,75 a 1,33).

Conclusiones. Las dosis mensuales de suplementos de vitamina D en bolo no mejoraron ni dificultaron la función cognitiva entre los adultos mayores. Es poco probable que la administración de suplementos de vitamina D en la población adulta de edad avanzada que ya tienen cantidades suficientes de vitamina D beneficie sustancialmente la cognición.

Las vitaminas B no protegen contra la enfermedad de Parkinson, según un estudio a largo plazo

(B Vitamins Do Not Protect Against Parkinson's Disease, Long-Term Study Shows)

Worst Pills, Best Pills. Noviembre de 2023

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(1)

Tags: vitaminas B, piridoxina, folato, cobalamina, B6, B9, B12, enfermedad de Parkinson, suplementos dietéticos

En EE UU, alrededor de un millón de personas tienen la enfermedad de Parkinson, una enfermedad progresiva del sistema nervioso [1]. Los síntomas típicos incluyen temblores (por ejemplo, en las manos o la cabeza), rigidez muscular, lentitud de movimientos, alteraciones del equilibrio y cambios en el habla o la escritura [2, 3].

Se desconoce la causa de la enfermedad de Parkinson y las formas de prevenirlo. Sin embargo, dado que las vitaminas B, como la B6 (piridoxina), la B9 (folato) y la B12 (cobalamina), desempeñan un papel importante en la salud del sistema nervioso, se ha propuesto su uso para reducir el riesgo de desarrollar esta enfermedad [4]. Un estudio observacional prospectivo de 30 años y gran tamaño, publicado en el número de mayo de 2023 de *Movement Disorders*, aporta una respuesta parcial. Esta investigación encontró que la ingesta dietética y suplementaria de estas vitaminas por encima de la cantidad diaria recomendada y a largo plazo no se asociaba con un menor riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson [5].

Acerca de la enfermedad de Parkinson

Las células nerviosas del cerebro, llamadas neuronas, producen la dopamina, un neurotransmisor que actúa como mensajero ayudando a coordinar los movimientos corporales [6]. En los pacientes con enfermedad de Parkinson, las neuronas de una

parte del cerebro llamada sustancia negra, que controla el movimiento, se dañan o mueren y ya no pueden producir dopamina. Cuando los niveles de dopamina en el cerebro disminuyen, aparecen los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Al principio, los síntomas suelen ser apenas perceptibles y empeoran gradualmente. Aunque los medicamentos pueden ayudar a controlar algunos de estos síntomas, no ralentizan la progresión de la enfermedad.

Los hombres y las personas de 60 años o más tienen más probabilidades de desarrollar la enfermedad de Parkinson [7]. Algunos genes y ciertos factores ambientales, como la exposición a toxinas específicas, pueden aumentar ligeramente el riesgo de que una persona desarrolle la enfermedad de Parkinson.

Vitaminas B para la enfermedad de Parkinson

Las personas no pueden producir vitaminas B; éstas se obtienen a través de la ingesta [8]. Como las vitaminas B pueden ayudar a que los nervios lesionados vuelvan a crecer y contribuyan al funcionamiento del sistema nervioso, se ha sugerido que los suplementos con estas vitaminas protegen contra el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Estudios previos sobre la asociación entre diferentes vitaminas B y el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson han aportado resultados inconsistentes, ya sea que no han encontrado una relación entre estas vitaminas y la enfermedad, o han hallado que una mayor ingesta de algunas vitaminas B puede tener un efecto preventivo [9,10].

El estudio nuevo [11]

Los investigadores utilizaron datos de dos grandes cohortes de profesionales de la salud de EE UU: el *Nurses' Health Study* (todas mujeres) y el *Health Professionals Follow-Up Study* (todos hombres). Después de excluir a aquellos para quienes faltaban datos dietéticos o demográficos o que habían sido diagnosticados con la enfermedad de Parkinson, se incluyó a 80,965 participantes del *Nurses' Health Study* y 48,837 participantes del *Health Professionals Follow-Up Study* en el estudio.

Los participantes fueron monitoreados durante 30 años. Los investigadores recopilaban información sobre la ingesta de vitaminas (a través de la dieta o como suplementos) y otros datos demográficos y sobre el estilo de vida mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos al inicio del estudio y, posteriormente, cada cuatro años. Los participantes se dividieron en grupos en función de su ingesta de vitaminas B y los resultados se ajustaron para tener en cuenta diversos factores, como el índice de masa corporal, la actividad física, el tabaquismo y el consumo de alcohol.

A lo largo de 30 años, un total de 1.426 participantes fueron diagnosticados con la enfermedad de Parkinson (739 hombres y 687 mujeres). En general, los investigadores no encontraron ninguna asociación entre la ingesta promedio acumulada de vitaminas B y el riesgo de enfermedad de Parkinson.

Con respecto a la ingesta de cada vitamina por separado, los resultados del folato fueron los más claros, y no se encontró una relación entre su ingesta total y como suplemento y el riesgo de enfermedad de Parkinson, tanto en el análisis general y como en adicionales. Para la vitamina B6, una mayor ingesta de esta vitamina se asoció con un menor riesgo de enfermedad de Parkinson, tanto para las mujeres como para aquellos que obtuvieron la vitamina a través de su dieta, en lugar de como suplemento. En cuanto a la vitamina B12, los investigadores observaron una disminución del riesgo de enfermedad de Parkinson en algunos análisis entre los individuos que tomaban cantidades muy elevadas (aproximadamente 10 veces la cantidad diaria recomendada de esta vitamina).

El estudio tiene varias limitaciones importantes. Por ejemplo, los resultados se basan en la ingesta de vitaminas que declararon los participantes, que podría no ser exacta. Además, la absorción de las vitaminas B puede verse afectada por diversos problemas médicos y medicamentos, y no se midieron los niveles sanguíneos de estas vitaminas entre los participantes. Los resultados tampoco pueden generalizarse a poblaciones menos favorecidas, ya que los participantes en el estudio eran principalmente blancos, con un alto nivel educativo y bien alimentados.

Qué hacer

Los suplementos dietéticos no sustituyen una dieta sana y un estilo de vida activo. Las vitaminas están presentes en muchos alimentos. Aunque la vitamina B12 sólo está presente de forma natural en alimentos de origen animal, como el pescado, las aves de corral, la carne, los productos lácteos y los huevos, esta vitamina puede incluirse en la dieta mediante el consumo de alimentos enriquecidos, como las levaduras nutricionales y algunos alimentos empacados, incluyendo los cereales para el

desayuno [12]. Las fuentes importantes de vitamina B6 también son de origen animal, como el pescado y las vísceras. Sin embargo, la vitamina B6 también puede encontrarse en verduras ricas en almidón, como las papas, y en algunas frutas no cítricas, como bananos, mangos, piñas, dátiles e higos [13]. El folato puede encontrarse en muchas verduras, como las de hoja verde oscura, los espárragos y las coles de Bruselas. El folato también está presente en frutas, los frutos secos, los cereales, las legumbres y algunos productos de origen animal, como los huevos, los lácteos, la carne, las aves y mariscos [14].

La capacidad de absorber cantidades adecuadas de vitamina B12 puede disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson, especialmente en las personas mayores, que ya tienen más riesgo. Por este motivo, el Departamento de Agricultura de EE UU en sus Directrices Dietéticas para los estadounidenses anima a los adultos mayores a satisfacer las dosis diarias recomendadas de esta vitamina a través de la dieta [15].

Referencias

1. American Association of Neurological Surgeons. Parkinson's disease. <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Parkinsons-Disease>. Accessed September 1, 2023.
2. Mayo Clinic. Parkinson's disease. May 26, 2023. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/parkinsons-disease/symptoms-causes/syc-20376055>. Accessed September 1, 2023.
3. National Institute of Aging. Parkinson's disease: Causes, symptoms, and treatments. Updated April 14, 2022. <https://www.nia.nih.gov/health/parkinsons-disease>. Accessed September 1, 2023.
4. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(1):5-13.
5. Flores-Torres MH, Christine CW, Bjornevik K, et al. Long-Term intake of folate, vitamin B6, and vitamin B12 and the incidence of Parkinson's disease in a sample of U.S. women and men. *Mov Disord.* 2023;38(5):866-879.
6. Mayo Clinic. Parkinson's disease. May 26, 2023. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/parkinsons-disease/symptoms-causes/syc-20376055>. Accessed September 1, 2023.
7. Mayo Clinic. Parkinson's disease. May 26, 2023. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/parkinsons-disease/symptoms-causes/syc-20376055>. Accessed September 1, 2023.
8. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(1):5-13.
9. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, et al. Dietary intake of folate, vitamin B6, vitamin B12 and riboflavin and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Br J Nutr.* 2010;104(5):757-764.
10. Shen L. Associations between B vitamins and Parkinson's disease. *Nutrients.* 2015;7(9):7197-7208.
11. Flores-Torres MH, Christine CW, Bjornevik K, et al. Long-Term intake of folate, vitamin B6, and vitamin B12 and the incidence of Parkinson's disease in a sample of U.S. women and men. *Mov Disord.* 2023;38(5):866-879.
12. National Institutes of Health. Vitamin B12. Fact sheet for health professionals. Updated December 22, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>. Accessed September 1, 2023.
13. National Institutes of Health. Vitamin B6. Fact sheet for health professionals. Updated June 16,

2023. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/>. Accessed September 1, 2023.
14. National Institutes of Health. Folate. Fact sheet for health professionals. Updated November 30, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>. Accessed September 1, 2023.
15. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans*, 2020-2025. 9th Edition. December 2020. https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-12/Dietary_Guidelines_for_Americans_2020-2025.pdf. Accessed September 8, 2023.

Oncología

Pagos de la industria farmacéutica y administración de oncológicos no recomendados y de bajo valor: estudio de cohortes basado en población

(*Pharmaceutical industry payments and delivery of non-recommended and low value cancer drugs: population based cohort study*)

Mitchell A P, Dusetzina S B, Mishra Meza A, Trivedi N U, Bach P B, Winn A N et al.

BMJ 2023; 383 :e075512 doi:10.1136/bmj-2023-075512

<https://www.bmj.com/content/383/bmj-2023-075512>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: conflictos de interés de los oncólogos, pagos a oncólogos y patrones de prescripción, denosumab, factores estimulantes de colonias de granulocitos, GCSG, nab-paclitaxel, prescripción inadecuada

Resumen

Objetivo. Estimar la asociación entre los pagos que reciben los oncólogos de la industria farmacéutica y la administración de intervenciones no recomendadas o de bajo valor a sus pacientes.

Diseño. Estudio de cohortes.

Entorno. Facturas a Medicare para recibir el pago por servicio.

Participantes. Beneficiarios de Medicare con diagnóstico de cáncer incidente (aparición de un código de diagnóstico de cáncer alrededor de las fechas en que se presentan las facturas por tratamiento del cáncer, y ningún código de diagnóstico de este tipo durante un período de lavado ≥ 1 año), en el periodo 2014-19, que cumplieran requisitos adicionales que los identificaban como en riesgo de recibir una de las cuatro intervenciones no recomendadas o de bajo valor: denosumab para el cáncer de próstata sensible a la castración, factores estimulantes de colonias de granulocitos (GCSF) para pacientes con bajo riesgo de fiebre neutropénica, nab-paclitaxel para cánceres para los que no hay evidencia de que sea superior al paclitaxel, y un fármaco de marca cuando está disponible una versión genérica o un biosimilar.

Principales medidas de resultado. Recepción del fármaco no recomendado o de bajo valor que el paciente estaba en riesgo de recibir. La principal asociación de interés fue que el oncólogo hubiera recibido un pago general del fabricante del correspondiente fármaco no recomendado o de bajo valor (según la base de datos Open Payments) dentro de los 365 días previos a la fecha índice del diagnóstico de cáncer del paciente. Los

modelos utilizados fueron un modelo lineal general que controlaba las características de los pacientes y el año natural, y un modelo lineal general para las variables correspondientes al médico.

Resultados. Los oncólogos recibieron pagos de la industria para 2.962 de 9.799 pacientes (30,2%) en riesgo de recibir denosumab no recomendado (mediana US\$63); 76.747 de 271.485 pacientes (28,3%) en riesgo de recibir GCSF (mediana de US\$60); 18.491 de 86.394 pacientes (21,4%) en riesgo de recibir nab-paclitaxel (mediana de US\$89), y 4.170 de 13.386 pacientes (31,2%) en riesgo de recibir medicamentos de marca (mediana de US\$156). La proporción no ajustada de pacientes que recibieron denosumab no recomendado fue del 31,4% para aquellos cuyo oncólogo no había recibido pagos y del 49,5% para aquellos cuyo oncólogo sí lo había recibido pagos (diferencia de prevalencia del 18,0%); los valores correspondientes para el GCSF fueron del 26,6% frente al 32,1% (5,5%), para el nab-paclitaxel fueron del 7,3% frente al 15,1% (7,8%), y para los fármacos de marca fueron del 88,3% frente al 83,5% (-4,8%). Teniendo en cuenta las características de los pacientes y el año natural, los pagos de la industria se asociaron con un mayor uso de denosumab (17,5% [intervalo de confianza del 95%: 15,3% - 19,7%]), GCSF (5,8% [5,4% - 6,1%]) y nab-paclitaxel (7,6% [7,1% - 8,1%]), pero hubo un menor uso de medicamentos de marca (-4,6% [-5,8% a -3,3%]). En los modelos de indicadores a nivel de médico, los pagos de la industria se asociaron con un mayor uso de denosumab (7,4% [2,5% - 12,2%]) y nab-paclitaxel (1,7% [0,9% - 2,5%]), pero no de GCSF (0,4% [-0,3% a 1,1%]) o medicamentos de marca (1,2% [-6,0 a 8,5%]).

Conclusiones. En algunos escenarios clínicos, los pagos que hace la industria a los médicos se asocian a fármacos no recomendados y de bajo valor. Estos hallazgos suscitan preocupación por la calidad asistencial que resulta de las relaciones financieras entre los médicos y la industria.

Iniciar y suspender fármacos contra el cáncer: La necesidad de ensayos aleatorios

(Starting and stopping cancer drugs: The need for randomized trials)

David J. Benjamin, Vinay Prasad,

Journal of Cancer Policy 2023; 38: 100451

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213538323000681>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Resumen

La oncología de precisión ha ganado gran popularidad en la última década, y cada vez más oncólogos se esfuerzan por proporcionar el tratamiento adecuado al paciente adecuado. Hasta la fecha, los esfuerzos para aplicar terapia de precisión se han centrado en la diana o dianas mutacionales específicas, las interacciones entre alimentos y fármacos, la oncología funcional o la dosis del fármaco administrado. Además, sólo en EE UU se han secuenciado las muestras tumorales y sanguíneas de cientos de miles de pacientes con cáncer con el objetivo de identificar y prescribir el tratamiento más preciso. A pesar de que se habla mucho de la oncología de precisión, un aspecto descuidado de la oncología de precisión es la identificación del momento óptimo

para el inicio y la interrupción de las terapias contra el cáncer. ¿Es posible mejorar la supervivencia global (SG) o la calidad de vida de los pacientes con un inicio y una interrupción más precisa de la terapia? En este comentario, repasamos las bases históricas para iniciar, interrumpir o cambiar de terapia. Destacamos que, en gran medida, estos puntos temporales se seleccionaron de forma arbitraria y, posteriormente, se vieron limitados por accidentes históricos. Destacamos los esfuerzos aleatorizados para dilucidar mejor los puntos temporales de inicio o interrupción de la terapia. Por último, proponemos una agenda de investigación sobre el momento preciso para la administración de los fármacos contra el cáncer.

Farmacia y Dispensación

¿Quién es el dueño de Farmacias del Ahorro? La compañía que inició operaciones en 1991 cuenta con al menos 849 farmacias propias y 192 franquicia

Claudia Flores

Infobae, 15 de diciembre de 2023

<https://www.infobae.com/mexico/2023/12/15/quien-es-el-dueno-de-farmacias-del-ahorro/>

La popular cadena de Farmacias del Ahorro abrió por primera vez al público el 14 de septiembre de 1991. Los empresarios Maximiliano Leonardo y su hijo, Antonio Leonardo Castañón fueron los fundadores de las primeras cuatro sucursales dedicadas a la comercialización de fármacos.

De acuerdo con información histórica de esta popular farmacéutica, desde los años 90 a la fecha ha destacado por ser una cadena ejemplar, dedicada a brindar el mejor servicio y dejar huella.

A la fecha, esta “gran familia” opera con alrededor de 19 mil 49 colaboradores, quienes ofrecen su mejor función para llevar los medicamentos a los hogares.

Antonio Leonardo Castañón es el hombre que a la fecha lleva las riendas de Farmacias del Ahorro.

Pero ¿Quién es Antonio Leonardo Castañón?

Además de ser el Presidente de la gran familia de farmacias, Antonio Leonardo es miembro fundador del consejo de la Fundación Teletón México y es presidente del patronato benefactor del Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón (CRIT), en Chiapas.

Hay que recordar que Fundación Teletón, es una organización sin fines de lucro, que brinda atención a personas con discapacidad, cáncer y autismo. Cada año se hace un evento especial para que tanto las empresas como los ciudadanos realicen aportaciones económicas con el fin de seguir brindando terapias y equipar sus instalaciones, para que puedan seguir con su labor en beneficio de miles de niños y jóvenes.

Se graduó como Licenciado en Administración de Empresas en el Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey (ITESM), campus Monterrey.

Leonardo Castañón ha demostrado tener interés en algunas personas a nivel nacional, motivo por el cual participa en diversas actividades filantrópicas para apoyar a grupos vulnerables, especialmente a niños con discapacidad.

Hace 22 años decidió formar junto con su padre, su negocio de farmacias, que a la fecha mantiene la venta de productos.

Su reconocido logo de la A mayúscula en fondo rojo y letras azules fue diseñado y creado por Antonio, también se empeñó en la idea de que sus farmacias fueran innovadoras y brindarán mejor atención a las personas.

Cuenta además con el servicio de entrega a domicilio y brinda consulta médica en algunas de sus sucursales.

Otro de sus grandes éxitos de esta compañía son las franquicias, ya que forma parte de la lista de las más rentables en el país. De acuerdo con la Asociación Nacional de Tiendas de Autoservicio, para instalar una franquicia de Farmacias del Ahorro, será necesario contemplar un desembolso inicial de al menos 30 mil pesos. Así como una inversión de 350 mil pesos más IVA.

La cadena ofrece medicamentos y productos a través de 849 farmacias propias y 192 franquicias.

Brasil. **Anvisa aprueba nuevas normas para las etiquetas de los medicamentos.**

Según la agencia, los cambios logran que la información sea más clara

(Anvisa aprova novas regras para rótulos de medicamentos. Segundo agência, mudanças deixam informações mais claras)

Agencia Brasil, 3 de agosto de 2023

<https://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2023-08/anvisa-aprova-novas-regras-para-rotulos-de-medicamentos>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (4)

Tags: mejorar el uso de medicamentos, etiquetas de medicamentos mejoradas, mejorar las etiquetas de medicamentos

El consejo de dirección de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) ha aprobado cambios a las etiquetas de los medicamentos. Según la agencia, el objetivo de los cambios es que la información sobre los medicamentos que aparece en el envase sea más clara, garantizando la seguridad del paciente y el uso correcto de los medicamentos.

En el caso de los medicamentos no sujetos a prescripción médica, la clase terapéutica y la indicación figurarán en la parte frontal del envase para que los consumidores tengan acceso rápido a esa información.

Lo mismo se hará con la cantidad total de medicamento. "Con un objetivo similar se autorizó que la cantidad total del medicamento figure en la parte frontal del envase, lo que puede ayudar a los ciudadanos a comparar el precio de los productos, sin poner en peligro la comprensión de la información

relacionada con el uso seguro del medicamento", dice una nota de ANVISA.

Según la agencia, otro cambio es el uso obligatorio de la técnica *Tall Man Lettering* (TML) -por la que parte del nombre de un medicamento se escribe en mayúsculas- en las etiquetas de los medicamentos de uso restringido en hospitales, clínicas, ambulatorios, servicios de atención domiciliaria y otras unidades de salud.

"La técnica TML es una de las herramientas que se utilizan para ayudar a minimizar los errores de medicación debidos a intercambios accidentales entre principios activos con fonética y/u ortografía similares", explica la agencia.

En relación con los medicamentos que se venden al gobierno federal, se eliminarán las frases que utilizan los términos venta con receta y se sustituirán por "Uso con receta" y "Uso con receta y receta retenida".

EE UU. **Los pacientes necesitan acceder a información esencial sobre la medicación. Una nueva norma de la FDA lo limitaría**

(Patients need access to critical medication information. A new FDA rule would limit it)

John Whyte

The Hill, 24 de noviembre de 2023

<https://thehill.com/opinion/healthcare/4325878-patients-need-access-to-critical-medication-information-a-new-fda-rule-would-limit-it/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: prospectos de medicamentos, prospectos electrónicos de medicamentos, eliminar la información impresa, educar al paciente

Los profesionales médicos saben que cuando comparten información clara y precisa sobre la salud con los pacientes, los empoderan para tomar decisiones acertadas que les encaminen hacia una vida más sana. Educar a los pacientes sobre sus medicamentos de venta con receta es especialmente importante. Dado que millones de estadounidenses dependen de los medicamentos de venta con receta, ofrecer información eficaz sobre estos medicamentos a los pacientes es más importante que nunca.

La información sobre el medicamento que necesita el paciente figura en el folleto que se entrega en la farmacia al dispensar las recetas, e incluye datos importantes como los efectos secundarios, las instrucciones de uso y los errores más frecuentes que hay que evitar. Recibir el folleto en la farmacia permite que los pacientes interactúen con su farmacéutico, hagan preguntas y revisen la información sobre la forma correcta de tomar sus medicamentos. Para los pacientes con regímenes de prescripción complejos, tener esta información a mano puede marcar la diferencia entre mantenerse sano o acabar en urgencias.

Como antiguo regulador que trabajó en la FDA, me desconcierta que la agencia haya propuesto recientemente una norma que probablemente limitaría el acceso del paciente a esta importante

información. Parece que la FDA está tratando de que el folleto esté disponible exclusivamente en un formato digital. Y aunque esto parece ser un esfuerzo de buena fe, el folleto no tiene que ser digital o impreso - debe estar en ambos formatos.

Además de ser un médico en ejercicio que trata regularmente a pacientes, trabajo como director médico en WebMD, la plataforma de educación sanitaria en línea líder en el país. No trabajaría en WebMD si no creyera en el valor de las herramientas digitales para educar a los pacientes.

Pero eso no significa que toda la información deba estar totalmente en línea. Hay una razón por la que algunos de los documentos más importantes de nuestras vidas son físicos -desde los certificados de nacimiento hasta los títulos de propiedad de los coches- y por la que las ventas de los libros impresos siguen superando ampliamente a las electrónicas. Para muchas personas, el formato impreso es mejor para transmitir información, por lo que no tiene sentido que la FDA arranque de las manos de los pacientes la información impresa que les puede salvar la vida. En un momento de desinformación descontrolada, que la FDA dijo explícitamente que iba a combatir, la FDA debería facilitar que los pacientes aprendieran acerca de sus medicamentos, no dificultarlo.

Un principio general de la práctica médica es que, al educar a los pacientes es importante conocer donde están. Mientras algunos podrían sentirse cómodos utilizando un enlace en línea para acceder a su folleto, muchos otros pacientes mayores o pobres carecen de las habilidades tecnológicas necesarias para hacerlo.

Además, si un paciente toma varios medicamentos a la vez, puede resultar bastante difícil hacer referencias cruzadas electrónicamente. Limitarse a entregar a los pacientes un enlace digital para que lo utilicen posteriormente ignora que la mejor forma de comunicar la información de salud es en el lugar de atención, cuando es más probable que los pacientes estén interesados y absorban la información. La FDA prácticamente está generando que muchos pacientes tengan dificultades para acceder a esa información.

La FDA trató de tener esto en cuenta al exigir que los farmacéuticos imprimieran el folleto a solicitud de los pacientes. Pero se trata de una idea errónea, poco práctica y realista. De todos modos, la mayoría de los pacientes no sabrán o no recordarán que pueden pedir el folleto a su farmacéutico. De hecho, pedir el folleto no debería ser responsabilidad del paciente. Como comunidad sanitaria, es nuestro deber colectivo proporcionar a los pacientes todo lo que necesitan para mantenerse sanos, no crear nuevas barreras a la información que salva vidas.

Los propios cálculos de la FDA sobre esta norma muestran que exigir a los farmacéuticos que impriman el folleto supondría 81 millones de horas adicionales de trabajo y costaría a las farmacias US\$1.600 millones más al año. Dado que los farmacéuticos ya están sobrecargados de trabajo, esta carga adicional pondría en grave peligro la atención farmacéutica y la vida de los pacientes. Decimos que estamos comprometidos con la lucha contra el agotamiento, ¿cómo se aborda esto añadiendo más trabajo?

La norma de la FDA tiene otro problema, y es el formato del folleto en sí. En la actualidad, no hay ninguna norma para diseñar el folleto, lo que significa que muchos incluyen demasiada información, son confusos y la letra es demasiado pequeña para que se pueda leer y demasiado complicada de entender. Aunque la FDA está estandarizando el formato del folleto con esta norma, no se ha hecho ni una sola prueba con el nuevo formato para evaluar si será eficaz para educar al paciente.

Esto es extraño dada la importancia de esta información y dado que, en otras áreas, la Oficina de Promoción de Medicamentos Recetados de la FDA analizó en profundidad cómo los pacientes responden a la publicidad farmacéutica. Es muy preocupante que no estén asignando recursos similares para comprender la educación de los pacientes.

Este asunto puede parecer trivial, pero no nos equivoquemos: afectará a miles, sino millones, de personas. Una de cada cuatro hospitalizaciones y más de 125.000 muertes al año son consecuencia de errores de medicación o interacciones adversas entre medicamentos. Al limitar el acceso a información crítica sobre los medicamentos, la FDA puede aumentar inadvertidamente estas cifras.

Todos en la FDA, incluido el Comisionado Robert Califf, hacen un trabajo increíble para que nuestra nación sea más segura y saludable. Pero la norma propuesta recientemente está seriamente fuera de lugar porque no se basa en una comprensión del proceso por el que los pacientes reciben los medicamentos y sus interacciones con la farmacia.

La misión de la FDA es centrarse en lo que requieren los pacientes, pero esta nueva norma abandona esa misión al limitar el acceso de los pacientes a información crítica. La FDA debería proteger la información impresa sobre medicamentos para todos los pacientes de Estados Unidos.

Sugerencias para resolver los problemas del modelo de farmacias en EE UU

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: farmacias independientes, farmacias en línea, cadenas de farmacia, epidemia de opioides, PBM, ingresos de las farmacias

Un artículo publicado en el Washington Post [1] describe las dificultades que tienen las farmacias independientes para subsistir, y lo resumimos a continuación. El número de farmacias que hay en el país ha estado disminuyendo desde 2015, pero la tendencia ha sido particularmente pronunciada en las zonas rurales, que han perdido alrededor del 10% de sus farmacias en dos décadas.

Hay muchas razones para ello: los ingresos de las farmacias se desplomaron durante la pandemia, pero también hay escasez de personal, especialmente de farmacéuticos, que buscan mejores salarios y condiciones de trabajo. Los minoristas que venden medicamentos en línea son actores nuevos que les hacen la competencia, y los grandes acuerdos sobre opioides han golpeado financieramente a muchas cadenas.

Otro problema han sido las consolidaciones de distribuidores, que han otorgado un poder enorme a unos pocos. Los gestores de beneficios de farmacia (PBMs) como Express Scripts, CVS Caremark y Optum Rx hacen de intermediarios entre las farmacias y las compañías de seguros que pagan los medicamentos recetados. Pero cada PBM gestiona una red de farmacias y hace todo lo posible por dirigir a los clientes a sus establecimientos preferidos. Es decir, las mismas empresas que deciden dónde los estadounidenses deben comprar sus medicamentos gestionan esas farmacias.

Este dominio del mercado está acabando con las farmacias independientes. Además, los contratos de los PBMs con las farmacias son depredadores.

La distribución de farmacias a lo largo del territorio nacional es muy desigual, y hay lugares sin farmacia. Esto seguirá empeorando. La quiebra de Rite Aid ocasionará el cierre de 150 farmacias, y CVS y Walgreens van a seguir cerrando establecimientos.

Los servicios de venta por correo pueden ayudar a abordar el problema, pero no resolverlo. No todos los medicamentos pueden enviarse por correo: algunos deben estar refrigerados o no deben agitarse.

Una solución elegante a estos problemas es hacer que la atención que los farmacéuticos ofrecen a los pacientes de rentas bajas sea más rentable, por ejemplo, aumentando las tasas de reembolso de los medicamentos cubiertos por Medicaid o Medicare. Los programas públicos suelen pagar menos que las aseguradoras privadas. Esto ahorra dinero a los contribuyentes, pero significa que las comunidades pobres -que tienen más problemas de salud- son menos rentables para las farmacias. Esto hace que las zonas de bajos ingresos sean lugares menos atractivos para abrir

farmacias, independientemente de la demanda. Esta opción sería más cara para los gobiernos (federal y estatales), pero ayudaría a estabilizar las farmacias independientes y daría a las cadenas razones para permanecer donde más se necesitan.

El modelo de negocio de los PBM también debe cambiar, sobre todo en el caso de los programas gubernamentales. Ahora tienen ganancias injustificadas.

Fuente Original

1. Robert Gebelhoff. The U.S. pharmacy industry is crumbling. Here's how to fix it. The Washington Post, 27 de noviembre de 2023 <https://www.washingtonpost.com/opinions/2023/11/27/pharmacies-closures-drugs-medicare-medicare/>

CVS va a cambiar su forma de cobrar los medicamentos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: estructura de precios de los fármacos, precios según costo, tasa de dispensación, transparencia de precios

Según el Wall Street Journal [1], CVS, la cadena de farmacias más grande del país se alejará de las complejas fórmulas utilizadas para fijar los precios de los medicamentos de venta con receta que dispensa, y adoptará un modelo más simple que podría alterar la forma en que se paga a las farmacias estadounidenses.

Según el plan, las aproximadamente 9,500 farmacias minoristas de CVS recibirán un reembolso de los administradores de beneficios farmacéuticos (PBMs) y otros pagadores en función de la cantidad que CVS pagó por los medicamentos, además de un margen de beneficio limitado y una tarifa fija para cubrir el costo de la gestión de los medicamentos y su dispensación. Esta estrategia aumentará la transparencia en los precios.

La forma como actualmente se reembolsa a las farmacias es independiente de lo que pagaron al comprar los medicamentos.

Para los consumidores, los empleadores y los seguros de salud que pagan por las recetas, el cambio tendrá efectos mixtos. Algunos medicamentos pueden costar menos, mientras que otros

pueden aumentar de precio, dijeron ejecutivos de CVS. La mayoría costarán menos.

CVS está tomando la medida en su intento por estabilizar su negocio de farmacia minorista, que durante mucho tiempo ha luchado contra el estancamiento de los márgenes de retribución de su función principal: dispensar recetas.

Con esto la empresa aborda las críticas de legisladores, empleadores y pacientes sobre la complejidad y opacidad en torno a cómo se compran y venden los medicamentos.

CVS dijo que no se espera que el cambio aumente las ganancias de sus farmacias, pero garantizaría ganancias más estables y predecibles. La compañía se negó a revelar los rangos objetivo para establecer el margen de beneficio de sus medicamentos o las tarifas fijas.

Fuente Original

1. Anna Wilde Mathews. EE UU. CVS Plans to Overhaul How Much Drugs Cost. The nation's biggest drugstore chain to get paid based on the amount it pays for drugs, plus small markup and fee. WSJ, 5 de diciembre de 2023 <https://www.wsj.com/health/healthcare/prescription-drug-costs-cvs-pharmacy-56acb623>

La cadena de farmacias Rite Aid se declara en bancarrota con deudas de US\$8.600 millones

Miguel Jiménez

El País, 16 de octubre de 2023

<https://elpais.com/economia/2023-10-16/la-cadena-de-farmacias-rite-aid-se-declara-en-bancarrota-con-deudas-de-8600-millones-de-dolares.html>

La firma estadounidense hace frente a la caída de las ventas y a las demandas por la prescripción de opioides

El gigante de la distribución farmacéutica estadounidense Rite Aid se ha declarado en bancarrota para reestructurar su deuda tras años de pérdidas y de caída de las ventas. La compañía hace frente también a demandas multimillonarias por la prescripción de opioides, [entre ellas una del Departamento de Justicia, presentada en marzo](#). La [documentación registrada por la empresa](#) muestra que tiene unos activos de US\$7.650 millones y

unas deudas totales de US\$8.598 millones (unos €8.160 millones). En la lista de acreedores destaca la mayorista farmacéutica McKesson Corporation, con US\$668 millones; U.S. Bank Trust National Association, con US\$200 millones, estos últimos de una emisión de bonos con vencimiento en 2027, y la aseguradora Humana Health, con US\$137 millones.

La compañía [ha anunciado a través de un comunicado](#) que ha alcanzado un acuerdo preliminar con algunos de sus tenedores de pagarés senior garantizados sobre los términos de un plan de

reestructuración financiera que “reducirá significativamente la deuda de la compañía, aumentará su flexibilidad financiera y le permitirá ejecutar iniciativas clave”. Para ejecutarlo, se ha sometido a un proceso voluntario supervisado por un tribunal bajo el Capítulo 11 del Código de Quiebras de Estados Unidos.

Como parte del proceso, Rite Aid ha recibido un compromiso de US\$3.450 millones en nueva financiación de algunos de sus prestamistas. La compañía espera que esta financiación proporcione liquidez suficiente para su reestructuración, que implicará el cierre de tiendas, una probable venta de activos y el despido de parte de sus 47.000 empleados.

En otro comunicado, Rite Aid ha anunciado hoy el nombramiento del experto en reestructuraciones Jeffrey Stein como nuevo consejero delegado, director de Reestructuración y miembro del Consejo de Administración de la empresa. Sustituye en el cargo de primer ejecutivo de la compañía a Elizabeth Burr, que ha desempeñado el cargo de consejera delegada interina desde enero de 2023 y se mantendrá como consejera.

“Con el apoyo de nuestros prestamistas, esperamos fortalecer nuestra base financiera, avanzar en nuestras iniciativas de transformación y acelerar la ejecución de nuestra estrategia de cambio. De este modo, estaremos en mejores condiciones de ofrecer los productos y servicios sanitarios en los que confían nuestros clientes y sus familias, ahora y en el futuro”, ha indicado el nuevo jefe de la empresa en un comunicado.

Rite Aid Corporation es una cadena de farmacias y tiendas de conveniencia con sede en Filadelfia (Pensilvania) que fue fundada en 1962 y salió a Bolsa en 1968. A 4 de marzo pasado, fecha de cierre de su último ejercicio, tenía más de 2.300 tiendas, concentradas sobre todo en los estados de Pensilvania, California, Nueva York, Michigan y Ohio. En ese ejercicio facturó US\$24.091 millones, pero sufrió pérdidas de US\$750 millones, según su informe anual. La compañía ha estado en números rojos de forma continua desde hace seis años. En Bolsa, se ha hundido más de un 80% en lo que va de año. La empresa

llegó a valer US\$13.000 millones a finales del siglo pasado, cuando era la mayor cadena de farmacias de EE UU. Ahora vale menos de US\$40 millones, después de que errores de gestión, operaciones corporativas desacertadas y escándalos contables la sumiesen en una crisis casi permanente.

Rite Aid no ha sido capaz de hacer frente a la competencia de los otros gigantes del sector, como Walgreens y CVS, a las que se ha unido la de Amazon y Wal-Mart. A finales de 2015, Walgreens anunció un acuerdo para comprar Rite Aid, pero finalmente el pacto se redujo a la mitad de sus tiendas ante el temor a que fuese vetada por las autoridades de competencia. Walgreens anunció entonces la compra de 2.186 tiendas y otros activos de Rite Aid por US\$5.175 millones, aunque finalmente se transfirieron 1.932 tiendas por US\$4.380 millones.

Aunque la operación le sirvió para sanear sus cuentas, redujo su tamaño de forma drástica y agravó la crisis operativa. A eso se han unido los problemas legales por la prescripción de opioides. Según el Departamento de Justicia, Rite Aid despachó cientos de miles de recetas que no cumplían los requisitos legales. “Estas prácticas abrieron las compuertas para que millones de pastillas de opioides y otras sustancias controladas fluyeran ilegalmente fuera de las tiendas de Rite Aid”, dijo la fiscal Vanita Gupta al presentar la demanda.

El abuso de los opioides como calmantes contra el dolor provocó una crisis de salud pública que ha costado más de 650.000 vidas en Estados Unidos, en su mayoría por sobredosis. Las farmacéuticas asumieron indemnizaciones multimillonarias, parte de ellas aún en litigio, y las grandes cadenas minoristas de farmacia Walgreens, CVS y Walmart también llegaron a un principio de acuerdo en noviembre de 2022 para pagar en total unos US\$13.800 millones.

La bancarrota de Rite Aid es la última que afecta al sector minorista en Estados Unidos y que ha ido cambiando el paisaje de sus centros comerciales, en los que han desaparecido cadenas como Toys R Us o Bed, Bath & Beyond.

España. Felipe de la Fuente: «No hay valentía política para abrir el debate del modelo de farmacia pública»

Gema Delgado

Mundo Obrero, 27 de julio de 2023

<https://mundoobrero.es/2023/07/29/felipe-de-la-fuente-no-hay-valentia-politica-para-abrir-el-debate-del-modelo-de-farmacia-publica/>

“Las farmacias son empresas privadas y la norma básica de cualquier empresa es maximizar los beneficios con el menor coste posible”. En este sentido funcionan como lo haría una tienda de electrodomésticos. Primera alerta. Entonces, ¿prima el negocio o el servicio público? En la misma línea: “Las oficinas de Farmacia son el único eslabón de la cadena asistencial básica del paciente que se encuentra al 100% en manos privadas”. Siendo así, ¿los usuarios son pacientes o clientes?

Segunda alerta. Perfiles comerciales en ofertas de trabajo para farmacéuticos. “Buscamos farmacéutic@ con conocimientos de venta en dermocosmética, perfil comercial, con motivación en ventas”. Oferta para farmacéutico adjunto: “Necesito gente dinámica que sepa de informática y redes sociales y que sea buen comercial”. “Busco farmacéutica/o con experiencia y marcado perfil comercial con conocimiento en venta cruzada...”. Son

anuncios reales. No buscan profesionales con un perfil sanitario y con conocimientos de farmacología, sino gente con un perfil comercial y que estén motivados para vender. Obviamente, cuanto más se vende, más caja se hace. Siguiendo esa lógica, cuando un cliente entra en el local no debería salir con las manos vacías. Por ejemplo si un paciente compra un medicamento para una infección de orina, es fácil que salga también con algún preparado de arándanos rojos. Los laboratorios y las grandes compañías tienen sus propias listas de ventas cruzadas y forman al personal que trabaja en la farmacia para que aumenten la venta con esos productos. Una gestora dedicada al sector explica en su página web que si un cliente pide un antigripal, hay que preguntarle por el estado de su garganta para venderle un producto extra que le alivie el picor, eso “mueve el stock de productos” y además el cliente “se va a sentir mejor atendido”. Cada tratamiento tiene algún producto para mitigar los efectos

secundarios. Además, en una farmacia se vende de todo, desde remedios para prevenir el COVID, a cosméticos, adelgazantes, vitaminas y extractos de plantas de todo tipo, lociones contra los piojos, leche, sopas, geles... y puedes encontrar hasta una crema que te protege del wifi y un boli eléctrico acupuntor.

Felipe y Raúl de la Fuente son dos hermanos valencianos que acaban de publicar **De venta en Farmacias**. Una denuncia del negocio de la salud desde dentro. De su libro procede toda esta información. Raúl se graduó en Nutrición y Dietética y ha trabajado de técnico de laboratorio de calidad en diferentes empresas. Felipe es licenciado en Farmacia y después de diez años trabajando detrás del mostrador de diferentes oficinas de farmacia comunitaria, es residente en el área de diagnóstico biológico de un hospital. Empezaron con un blog desde el que denunciaban esos productos milagros que se venden en las farmacias y que no tienen ninguna eficacia probada, aunque son muy caros: desde crecepelos a colágenos, complementos alimenticios que aumentan la fertilidad, adelgazan, cremas que reparan el ADN, quitan arrugas imposibles, preparados que evitan resfriados... Y del blog saltaron a este libro. Lo hicieron con un objetivo: “ir a la causa de que tantas farmacias se hayan convertido en poco más que un ultramarinos o un bazar multiprecio”, en otras palabras, explicar cómo funciona el modelo farmacéutico y las oficinas de farmacia en nuestro país. Un succulento negocio en manos de unos pocos.

Felipe, después de una década trabajando en farmacias de varias comunidades autónomas, conoce la trastienda de estas empresas. En este libro no sólo explica qué pasa fuera del alcance de nuestros ojos y de nuestra imaginación, ya sea en malas praxis como en abusos laborales, sino que, a la denuncia de un modelo basado en el negocio, plantea una alternativa basada en el servicio público. Nos argumentan que otro modelo de Farmacia es posible: la Farmacia pública, más asistencial y profesional, donde prima la calidad y la atención al paciente. La Farmacia entendida como servicio público. En este libro demuestran que el modelo de Farmacia pública es posible, viable y rentable económicamente. Sólo recrimina la falta de voluntad política para abrir el debate.

Gema Delgado: Muchas veces nos dirigimos a la farmacia como si lo hiciéramos ante un médico de familia para pedirle un fármaco con el que paliar un dolor de cabeza, la tos, una alergia... Habéis estudiado una carrera universitaria de Ciencias de la Salud, lleváis una bata blanca... Hasta qué punto tenemos una percepción errónea de lo que es una Farmacia.

Felipe de la Fuente: A ver, la farmacia es un establecimiento sanitario y las farmacéuticas y farmacéuticos son profesionales sanitarios. A la farmacia tienes que ir a retirar los medicamentos que te han prescrito los médicos. Luego dependerá de con quien des, de su ética profesional y de lo que les obliguen a hacer en el establecimiento en el que trabajan. Hay sitios en los que te exigen un mínimo de ventas, como cuenta la gente en nuestro libro. Y al fin y al cabo las trabajadoras y trabajadores de las farmacias tenemos que comer y pagar facturas, hipotecas, etc. También hay algunas farmacias en las que hacen competiciones a ver quién es el vendedor del mes.

Pero en lo que respecta a los medicamentos hay que seguir confiando. Además, también hay que valorar el buen trabajo que

hicieron las oficinas de Farmacia durante la pandemia. Cuando nadie podía acceder a Atención Primaria, las farmacias seguían abiertas y eran de entrada libre.

«El problema de las farmacias radica en que son empresas privadas que buscan aumentar beneficios»

El problema radica en que, según la ley, las farmacias son empresas privadas de interés público. Pero cuando tenemos un problema de salud más grave, como una tuberculosis o un VIH y tenemos que ir a una farmacia del hospital, esa farmacia es pública y nadie se plantea que no lo sea. Allí hay un farmacéutico que te da tu medicación y recomendaciones. Y no te vende nada más. No lo necesita, porque su empleo no depende de las ventas que consiga ni la viabilidad de esa farmacia depende de que te vendan un colágeno o de que el empresario quiera generar beneficio de tu plusvalía.

G.D.: Después de escribir este libro, imagino que eres consciente que nunca te volverán a contratar en una Farmacia.

F.F.: Ojalá no me haga falta. La carrera es muy bonita, también muy complicada. Luego, la salida más fácil es trabajar en una farmacia haciendo sustituciones, vacaciones. Y ahí vas viendo cómo es el trabajo y lo que se espera de ti. Para empezar, no te piden conocimiento de atención al paciente. Luego llegan las sorpresas: piden experiencia comercial, márketing, ventas cruzadas, etc.

«Estudias para ser sanitario y acabas siendo vendedor. En algunas farmacias obligan a un mínimo de ventas»

G.D.: La vocación topa con la realidad.

F.F.: Hay decepción. Cada vez hay más estudiantes que no quieren trabajar en una farmacia comunitaria. Y en algunos sitios ya hay problemas para encontrar farmacéuticas/os. Es que estás estudiando para ser sanitario y luego acabas siendo vendedor. Y lo digo sin ningún desprecio hacia la gente que se gana la vida vendiendo cosas. Pero yo, como mis compañeros de carrera, quiero ser un profesional sanitario, atender a pacientes, no a clientes. Para eso me hubiera preparado de comercial o hubiera abierto una zapatería o una floristería. Para mí es una frustración increíble. El haber sacado plaza de residente FIR en un hospital ya era cuestión de salud mental. Necesitaba salir de ese mundo porque acaba siendo un sinvivir.

A veces te piden un antibiótico y les dices que no se lo puedes dar porque tiene que ser con receta, y porque a lo mejor no necesita ese antibiótico. Se van despotricando, te ponen una referencia mala en google, se lo dan en otra farmacia y luego pasan por delante de tu mostrador para enseñarte que se lo han vendido en otro sitio... y encima el jefe te reprime por no habérselo vendido. Te quedas con una cara...

Pues si tienes una infección de orina lo mejor es que vayas a tu centro de salud, lo que pasa es que a veces es más complicado porque no hay urgencias en los centros de salud, etc. ¿Qué es lo que está abierto? La farmacia. ¿Y qué es lo que la farmacia no te puede vender? Antibióticos. Te van a dar arándanos, preparados a base de plantas, y otras cosas que no han demostrado efectividad. Lo peor es que con eso no se te quitará la infección y

sigues sin ir al médico, y eso te puede dar problemas de salud mayores como una pielonefritis u otras cosas.

G.D.: ¿Cómo funciona la venta cruzada?

F.F.: Si vas por una pastilla para el colesterol, en la farmacia tienen ya preparada una lista de productos de parafarmacia que pueden venderte y engrosar así el ticket medio.

G.D.: Ahí huele a gran negocio de los laboratorios.

F.F.: Todo el mundo gana: los laboratorios aumentan las ventas y las oficinas de farmacia incrementan la facturación. Lo que se vacía es el bolsillo del consumidor.

G.D.: Regentar una farmacia siempre ha sido un buen negocio.

F.F.: Sí. Los medicamentos dejan dinero. Depende del volumen de facturación de recetas que tengas. Por una parte, se quedan con un margen de beneficio del 27,9% según la ley. Pero también ganan dinero con los laboratorios, que pueden rebajar el precio a las farmacias en función de la cantidad que compren. En una farmacia en la que llevé la gestión de medicamentos genéricos a veces los descuentos llegaban al 75%. Y luego están todos los productos de la parafarmacia que también dejan mucho dinero.

G.D.: ¿En manos de quién están las oficinas farmacias y cómo se reparten las licencias?

F.F.: Están en manos de Licenciados en Farmacia. El problema es que hay número clausus. En España son 2.800 habitantes por farmacia, aunque como depende de la ley autonómica puede variar por comunidades. Esto hace que sea un mercado saturado donde no se abren más establecimientos porque no se incrementa la población lo suficiente para poder hacerlo.

Y cuando hay alguna farmacia de nueva apertura salen a oposición de méritos, años trabajados, etc, que a veces, y por lo que he escuchado, puede ser más o menos turbia ya que hay mucho dinero por medio. En la Comunidad Valenciana, desde 2014 no se había abierto ningún expediente de nueva apertura en la Comunidad Valenciana hasta 2021 cuando se ofertaron cinco nuevas farmacias para toda la comunidad. Eso hace que sea prácticamente imposible acceder a una.

«Comprar una licencia de administrativa está al alcance de muy pocos. Puede costar uno, dos o tres millones de euros, depende de lo que facture»

Otra posibilidad es comprar la licencia de una farmacia que ya esté funcionando. Te puede costar uno, dos o tres millones de euros, dependiendo de lo que facture, con lo que queda al alcance de muy pocos.

Y luego, la otra opción es heredar. Es una anomalía, pero estas licencias administrativas se heredan. ¿Y por qué la vas a heredar de tus padres? Oposita y sácatela tu. Esto reduce mucho el número de farmacias y fomenta los clanes farmacéuticos. Hay familias que tienen 3, 4, 5 ó 6 farmacias. Y los colegios de farmacéuticos tienen su parte de responsabilidad en cómo está el tema. De hecho, en 1940 los colegios de farmacéuticos ya instaban al gobierno franquista a que regulara la nueva apertura

de farmacias porque no había pastel para todos y no querían competencia. Curioso que luego defiendan el libre mercado para otras cosas, pero en esto no.

«Si se liberalizara la apertura de farmacias tendríamos a Jeff Bezos o a Amancio Ortega acaparando un negocio muy rentable»

G.D.: Entiendo que la solución tampoco sería la libre apertura de farmacias.

F.F.: No, no. Yo estoy totalmente en contra. En Reino Unido y en Estados Unidos ya lo han hecho. Si lo hicieran aquí tendríamos a un Jeff Bezos o Amancio Ortega acaparando un negocio que es muy rentable. En Estados Unidos el dueño de Amazon ha comprado la mayor distribuidora de medicamentos y a la vez la mayor cadena de atención primaria, de modo que tiene a quienes prescriben y a quienes dispensan. Es un negocio increíble.

Farmacias Públicas

G.D.: En el libro hablas de otro modelo. Las farmacias públicas. ¿Cómo funcionarían?

F.F.: Las posibilidades que ofrecería integrar la farmacia comunitaria dentro del Sistema Nacional de Salud serían infinitas. Nosotros lo que hacemos es extrapolar lo que hay ahora: las 22.000 farmacias que están funcionando, el coste que supone mantenerlas, con el coste de empleados, el número de medicamentos que venden, el margen oficial que tienen, unido a los descuentos que les hacen los laboratorios... Si fueran públicas, con el mismo volumen de venta de medicamentos sujetos a prescripción médica, con dos farmacéuticos y dos técnicos de farmacia por oficina de farmacia, nos saldría un retorno económico a la Administración de entre 500 y 1.500 millones de euros anuales, así que es rentable y posible.

Aparte que no debemos mirar un servicio público desde una perspectiva capitalista: un servicio público está para dar un servicio no para obtener beneficios. Y conseguiríamos una mejor atención.

Si hubiera valentía política se podría hacer. Obviamente no de hoy para mañana pero se puede hacer un periodo de cadencia, decir por ejemplo que serán públicas en 2035, y que los medicamentos se pongan en los centros de salud y a cargo de la Administración. Y que el farmacéutico se dedique a revisar medicaciones, a tener comunicación con atención primaria, con la hospitalaria, que pueda detectar si un paciente no puede tomar cierta medicación o si un medicamento es incompatible con un tratamiento que esté siguiendo el paciente. Cuantos más medicamentos utilicen las pacientes, más probabilidades hay de que se produzcan reacciones adversas y a veces las interacciones entre medicamentos tienen efectos tan graves como un fallo renal que puede ocurrir cuando se combina un antihipertensivo, un diurético y un antiinflamatorio. Y eso puede pasar cuando venden medicamentos sin recetas y sin saber lo que esa persona está tomando.

G.D.: ¿Por qué no se introduce el tema en el debate público de la Sanidad?

F.F.: Creo que tenemos tan arraigado que las farmacias son lo que son que poca gente o nadie se lo ha planteado. Al menos el libro ha cumplido nuestra intención de hacer reflexionar sobre lo que tenemos y lo que podría haber.

G.D.: Habéis hecho un trabajo de campo importante recogiendo las experiencias de los trabajadores de Farmacias. Lo que se mueve en la trastienda es sorprendente.

F.F.: En redes sociales interaccionas con gente de tu sector y ves a compañeras que se quejan de que les han obligado a vender un antibiótico, o que están cansadas de las ventas cruzadas, etc. Y siempre salían titulares de Farmacia o del colegio de farmacéuticos, que es el brazo de la patronal, diciendo que eso no es verdad o que son casos aislados... Pero dijimos, «es que lo que le ha pasado a esta chica también me ha pasado a mí. Vamos a ver si es un caso aislado». E hicimos un llamamiento en las redes sociales para que la gente nos mandara sus historias. Con ellas hicimos un capítulo del libro pero podíamos haber hecho el libro entero.

Hay una práctica en la farmacia, que no es tan rara como parece. Se hace con pacientes que no pagan la medicación; cuando llegan a la Farmacia les dicen: tienes esto, esto y esto. Y el paciente dice, de acuerdo, pero la insulina no hace falta que me la des, que todavía tengo en casa. Y en algunas farmacias, como el abuelo no paga y no se da cuenta, facturan esa insulina, que son 60 euros, como si se la hubieran dado y luego las tiran. Hace poco expedientaron a una farmacia por esto en el sur de Valencia. No debe de ser un caso tan aislado cuando poco tiempo después la Consellería Valenciana envió una circular a los colegios de farmacéuticos avisando de que estaban detectando movimientos extraños con la retirada de medicamentos

Quieren engrosar la caja cometiendo ilegalidades. Esto pasa con el modelo de la empresa privada.

G.D.: ¿Qué es lo que más te ha impresionado de los mensajes que habéis recibido?

F.F.: Hay un chico que contaba que, para ahorrarse el coste del tratamiento de residuos, le hacían enterrar en un descampado productos químicos que utilizaban para hacer las fórmulas magistrales. Otro chico contó que le contrataron en negro en una Farmacia de Teruel, que le pagaban 700 euros y encima el dueño le dijo «y da gracias que no te he aplicado la retención». El chaval respondió ¿pero qué retención si cobro en negro?». La gente cuenta muchos casos en los que les han intentado estafar con los días de vacaciones, etc.

G.D.: ¿Qué modelos de Farmacia pondrías de ejemplo a seguir?

F.F.: Si es que no hace falta irse tan lejos. La farmacia pública ya existe en España: la hospitalaria y la rural. Y si lo lleváramos a la

industria, tenemos la farmacia militar que fabrica sus medicamentos y es pública. Hay otros modelos, como el cubano, que tiene Farmacia pública, que como sabemos tiene otro tipo de problemas con el bloqueo.

Salen las cuentas; el estado ganaría 1.500 millones de euros anuales

Felipe y Raúl se pusieron a hacer cálculos para ver la viabilidad de su apuesta por las farmacias públicas.

En 2021 el Estado se gastó 11.7000 millones de euros en medicamentos sujetos a receta médica. El margen de las farmacias por la venta al público de esos medicamentos es del 27,90%, según establece la ley, una cifra que suma 3.200 millones de euros que retornarían directamente a las arcas del Estado.

Por otra parte, la inmensa mayoría de las farmacias obtiene descuentos de los laboratorios cuando les compran sus medicamentos. Esos descuentos oscilan entre un 5% y un 70%. La Comisión Nacional de Mercados y Competencia calculó que entre el ahorro del margen de venta y los descuentos de los laboratorios, el Estado se ahorraría un 40%. Eso se traduce en un ahorro de 4.000 a 4.800 millones de euros. Y esto teniendo en cuenta que ahora las compras no están centralizadas; si lo estuvieran, los descuentos serían mayores y rozarían los 5.000 millones de euros al año.

En las farmacias pública las trabajadoras no tendrían presiones para vender, se dedicarían a su trabajo que son los medicamentos, la comunicación con la médica y la atención al paciente

Además, habría que pagar los salarios de las profesionales. Hoy el salario bruto anual de una farmacéutica ronda los 27.250 euros, a lo que habría que añadir las aportaciones a la Seguridad Social (alrededor de un 33%). Si hay unas 22.000 farmacias comunitarias y por cada una de ellas se contratan dos farmacéuticas y dos técnicas en farmacia (éstas con un salario algo menor) el gasto en salarios sería de 2.676 millones de euros y el de mantenimiento de los establecimientos de 621 millones.

Resumiendo, Felipe y Raúl llegan a la conclusión de que si las farmacias comunitarias fueran públicas el Estado no sólo no perdería dinero, aumentando la calidad de la prestación, sino que ganaría en el peor de los casos 703 millones de euros al año y ascendería hasta los 1.503 millones anuales según los datos de la CNMC.

Las trabajadoras no tendrían presiones para vender, simplemente te dedicarías a tu trabajo que son los medicamentos, la comunicación con la médica y otras profesionales sanitarias y a intentar mejorar la calidad de vida del paciente.

España. **El BOE publica la nueva orden de precios de referencia, que revisará los precios en farmacias a partir del 1 de enero**

Diariofarma, 1 de noviembre de 2023

<https://diariofarma.com/2023/11/01/el-boe-publica-la-nueva-opr-que-revisara-los-precios-en-farmacias-a-partir-del-1-de-enero>

El Ministerio de Sanidad estima que con esta nueva orden de precios de referencia, obtendrá un ahorro de 217 millones de euros.

El Boletín Oficial del Estado ha publicado este 1 de noviembre la Orden SND/1186/2023, de 20 de octubre, por la que se procede a la actualización en 2023 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud.

De acuerdo con la normativa de aplicación de los precios de referencia, y como viene siendo habitual en los últimos años, la vigencia efectiva de la actualización de precios tanto para oficinas de farmacia como para el Sistema Nacional de Salud, será el próximo 1 de enero de 2024. Como cabe recordar, el Real Decreto 177/2014, de precios de referencia, establece que las farmacias podrán seguir comercializando los medicamentos incluidos en la OPR “al precio de venta al público anterior a esta reducción hasta el último día del primer mes siguiente a la fecha de aplicación de la correspondiente orden por la que se proceda a la actualización anual del sistema de precios de referencia”.

Con respecto al borrador de OPR que fue sometido a audiencia pública, y a falta de revisar los posibles cambios en los cálculos de los precios, solo se observa un cambio en el texto de la norma. En concreto, se forma un conjunto más que los recogidos en el

borrador y se debe a la omisión que se produjo de un conjunto de risperidona parenteral. Esto ha supuesto la incorporación al anexo 1 de la orden de seis presentaciones con este principio activo y vía de administración. De este modo, se incorporan al sistema 16 conjuntos de oficina de farmacia, 13 de hospital y cuatro de envases clínicos. Por el contrario, se eliminan 11 conjuntos de farmacia, uno de hospital y cuatro de envases clínicos.

Según el Ministerio de Sanidad, esta nueva OPR producirá un ahorro estimado de 217,54 millones de euros: 160,41 millones en medicamentos hospitalarios y 57,13 millones en medicamentos dispensados en oficinas de farmacia.

Cabe recordar que de acuerdo con los plazos establecidos en el RD 177/2014, los laboratorios tendrán que suministrar a precio actualizado a partir de este jueves 2 de noviembre, algo que será un poco más complejo en esta ocasión debido a la publicación de la orden en un día no laborable. Por su parte, la distribución podrá mantener el precio de venta del distribuidor anterior a esta reducción durante un plazo de veinte días naturales. La farmacia, por tanto, tendrá un mes y 10 días aproximadamente para rotar sus stocks y deshacerse de los medicamentos con precio revisado.

Utilización

El silencioso retroceso de la vacunación infantil en América Latina

G. Vera

Especial de Connectas para *El Espectador*, 2 de diciembre de 2023

<https://www.elespectador.com/salud/el-silencioso-retroceso-de-la-vacunacion-infantil-en-america-latina/>

Desde 2012 la cobertura de vacunación en América Latina y el Caribe empezó a descender y la situación se agravó con la llegada de la covid-19. La región cuenta con un mecanismo único en el mundo que permite comprar vacunas a precios muy bajos, pero las fallas estructurales en los sistemas de salud y la falta de voluntad política resaltan como las principales trabas.

Hace una década, América Latina era una de las regiones con mejor cobertura (93 %) de vacunación infantil en el mundo, superaba en nueve puntos la media global. Pero para el 2022, la cobertura de la región era una de las peores, ubicándose cinco puntos por debajo del promedio mundial, de acuerdo con [las estimaciones](#) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (Unicef).

Estas organizaciones estiman que 1,2 millones de niños no cuentan con la primera dosis de la DTP3 (vacuna contra la difteria, tétanos y tosferina, indicador mundial sobre la cobertura de vacunación) y que cerca de dos millones de niños en la región están en riesgo de contagiarse de alguna enfermedad inmunoprevenible.

Veintitrés países de América Latina y el Caribe han disminuido sus coberturas de vacunación de la DTP3 y contra el sarampión. El descenso en siete países es alarmante: en Bolivia, El Salvador, Ecuador, Honduras, Paraguay, Perú y Venezuela la cobertura disminuyó 20 puntos o más en alguna de las dos vacunas mencionadas desde 2012.

Desde una mirada regional, las razones del descenso de la cobertura responden a distintos motivos: la disminución de las campañas públicas para promocionar la importancia y calidad de las vacunas, el empeoramiento de los sistemas de salud, los movimientos antivacunas, la crisis sanitaria derivada de la pandemia y menos dinero destinado a comprar vacunas.

CONNECTAS analizó las cifras de importaciones de vacunas para uso humano –disponibles en la base de datos Comtrade de Naciones Unidas, una plataforma que reúne data comercial de todo el mundo– en los siete países que registraron los peores descensos en sus coberturas, y halló que en dos (Venezuela y Ecuador) el gasto disminuyó en la última década.

Aunque los expertos consultados coinciden en que la compra de vacunas es apenas un elemento a considerar, porque el éxito de los programas de inmunización depende de la fortaleza de los sistemas de salud. Es decir, los países necesitan personal suficiente y capacitado, coberturas en zonas remotas y una cadena de refrigeración adecuada.

La reportería en campo en Bolivia, Ecuador y Venezuela también evidenció que los gobiernos no son transparentes sobre la situación de la vacunación y que existen fallas a la hora de sistematizar los datos, situaciones que complican aún más la atención de este problema.

Miriam Alía Prieto, coordinadora Médica de Emergencias y especialista en vacunas en Médicos Sin Fronteras, explica que los movimientos antivacunas son una razón que explica el descenso en la cobertura de vacunación, aunque en menor medida. “Son casos, no voy a decir anecdóticos, pero sí reducidos dependiendo del país. En algunas vacunas, sobre todo en sarampión, sí que se había notado una bajada de la cobertura incluso antes del covid”.

Estas vacunas no buscan la erradicación de las enfermedades que previenen. La DTP no logra la inmunidad de por vida y, aunque la vacuna contra el sarampión sí, la experta subraya que el 15 % de las personas no logran la inmunidad. “Pero aun así, en la mayor parte de los países, lo que vemos cuando se reduce la cobertura son las epidemias de sarampión. Es un indicador claro de que los programas de rutina no van bien. Y esto desde el año 2020 lo estamos viendo. Hemos visto un aumento de casos y de epidemias en todas las regiones del mundo”, señaló Prieto.

El descenso de la cobertura de vacunación en la región ya era alarmante para 2019, justo antes de la pandemia. Las estimaciones evidenciaban que América Latina y el Caribe se encontraba 16 puntos por debajo de lo recomendado en ese año. La situación se agravó con la llegada del covid-19, pero en 2022 se evidenció una mejora: la cobertura se incrementó del 75 al 79 % en un año. Es decir, la región se emparejó con el año anterior a la pandemia.

En febrero de 2023, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió una alerta e instó a los países de las Américas a actualizar sus planes de respuesta para evitar la transmisión endémica del sarampión nuevamente en el continente. En 2016, la región fue declarada libre de este virus, pero su circulación en lugares fuera del subcontinente implicó un aumento de los casos importados entre 2017 y 2019.

Sistemas frágiles

En la última década, Perú ha incrementado el gasto para la compra de vacunas. Aunque desde 2019 el monto fluctúa, la tendencia es al alza: en 2023, el Gobierno peruano gastó 108 % más que en 2012. María Elena Martínez, directora ejecutiva de Inmunizaciones del Ministerio de Salud de ese país, confirmó que se ha incrementado de manera importante el gasto en vacunas.

Sin embargo, el incremento del gasto no refleja una mejor cobertura de la vacunación infantil. En los últimos 10 años la tendencia es a la baja: la cobertura contra el sarampión disminuyó 20 puntos porcentuales en este periodo y la cobertura de la DTP3 bajó 13 puntos.

La tendencia a un mayor gasto en este rubro, pese al retroceso en las coberturas de vacunación también ocurre en El Salvador, Honduras, Bolivia y Paraguay. Midy, el asesor de Unicef, advierte que para garantizar el éxito de los programas de inmunización los países necesitan contar con suficiente personal de salud, tener un sistema capaz de responder al incremento en la demanda de vacunación, sensibilizar a la población y contar con una infraestructura adecuada para preservar las vacunas.

El caso venezolano ilustra muy bien que el acceso a vacunas no es suficiente para garantizar una buena cobertura. Huniades Urbina, pediatra-intensivista y vicepresidente de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, comenta que en los últimos años el Estado venezolano no ha comprado vacunas, debido a una deuda de 10 millones de dólares que el país mantiene con la OPS. Las dosis existentes han llegado por donaciones de organismos internacionales.

Por esa razón, cuenta Urbina, en 2023 el Gobierno venezolano firmó un convenio con la Alianza para la Vacunación Gavi, un mecanismo internacional que tiene como objetivo mejorar el acceso a las vacunas en países en desarrollo. Gavi compraría las vacunas necesarias para el programa de inmunización ampliado en 2023 y apoyaría en la implementación, mientras que Venezuela se comprometía a cumplir el programa y comprar las vacunas necesarias a partir de 2024. Pero hasta la fecha todo permanece en el papel. Urbina advierte que, en Venezuela, además, hacen falta vacunadores, porque un 70 % del personal de enfermería ha abandonado el sistema de salud por los bajos sueldos.

CONNECTAS solicitó la información referente al Programa de Ampliado de Inmunización y una entrevista con la ministra de Salud, Magaly Gutiérrez, pero hasta la fecha de publicación, las comunicaciones no habían sido contestadas.

Desconocimiento y exclusión

La falta de conocimiento sobre la importancia de las vacunas se suma como otra causa que ha provocado una baja de la vacunación. Urbina explicó que no se trata solo de tener la vacuna disponible: tiene que acompañarse de una campaña de publicidad. Enrique Terán, docente de la Universidad San Francisco de Quito y PhD en farmacología, dice que antes, los gobiernos ecuatorianos motivaban continuamente a que las familias vacunaran a sus niños, pero dice que desde hace al menos cinco años, el sistema de salud espera a que estos lleguen a los centros de salud.

Cristina Jácome, directora nacional de Inmunizaciones de Ecuador, añade a la lista de factores que, en 2008, el cambio en la Constitución de ese país eliminó la obligatoriedad de la vacunación. Ya no se les exige a los niños la tarjeta de

vacunación para inscribirlos en las escuelas, y eso ha ocasionado que muchos no estén vacunados.

Sin embargo, Prieto advierte que no es el único elemento a considerar. La población migrante usualmente está excluida de los programas de vacunación. “No están excluidas porque quieran o rechacen la vacunación, sino que no tienen forma de estar incluidas. La burocracia las aboca a un limbo en los servicios de salud y las políticas de salud muy pocas veces incluyen a la población migrante”.

Para el 2021, en América Latina y el Caribe vivían 14,8 millones de migrantes internacionales, según la Organización Internacional para las Migraciones. En 2023, Unicef estimó que 25 % de esta población son niños y adolescentes.

A ciegas

Ecuador disminuyó 17 puntos la cobertura de la DTP3 y 22 puntos la cobertura de la vacuna contra el sarampión entre 2012 y 2022. Jácome, la autoridad ecuatoriana, explicó a CONNECTAS que, en septiembre de este año, debido a una campaña especial de vacunación que buscaba justo incrementar estas coberturas, se dieron cuenta de que las estimaciones que habían informado a la OPS no eran correctas. Comenta que el Instituto de Estadísticas había sobreestimado la población infantil y por eso las proyecciones de cobertura estaban bajas. Este año, al culminar la campaña especial de vacunación y comparar los datos con el nuevo censo de 2022 se dieron cuenta del error.

Hasta la fecha de publicación de este reportaje, Bolivia no había contestado a las solicitudes de información. Argumentaron que los datos solicitados no estaban sistematizados. Paralelamente, en agosto de 2023, Bolivia tenía [confirmados 847 casos de tosferina](#). Para remediar la situación, el Ministerio de Salud junto al de Deportes activaron una campaña de vacunación en las zonas más afectadas.

Venezuela, por su parte, no reporta datos de compra de vacunas a Naciones Unidas desde 2013, y desde 2017 se desconoce el presupuesto para la ejecución del Esquema Nacional de Inmunizaciones. Sin embargo, los datos disponibles en la Ley de Presupuesto Nacional y los informes de rendición de cuentas (2012-2017) evidencian el descenso en la cantidad de vacunas aplicadas. Por ejemplo, en 2014, hubo una reducción de 58 % en las dosis aplicadas. Al año siguiente esta cifra se incrementó, recuperando los valores del año 2013. Pero en 2016, hubo otra reducción de las dosis aplicadas, esta vez 12 %. Esa reducción se mantuvo en 2017, el último año del que se conocen cifras oficiales.

Además, en Venezuela también se desconoce los datos oficiales sobre el impacto real del descenso en la cobertura de vacunación,

porque el Ministerio de Salud no produce el Boletín Epidemiológico desde el año 2016.

Otro impacto del covid-19

En 2020, en 22 de los 33 países de América Latina y el Caribe descendió la cobertura de la DTP3 y en 26 naciones disminuyó la cobertura contra el sarampión. Para el 2022, seis de estos países aún no mostraban signos de recuperación en la cobertura de la DTP3 y 15 en la cobertura contra el sarampión.

Destaca Paraguay no solo porque no muestra una mejora, sino porque el descenso después de la pandemia se ha mantenido y es importante. En los últimos cuatro años este país disminuyó 17% su cobertura de la DTP3 y 33% en la cobertura contra el sarampión. Sin embargo, el gasto para la compra de vacunas sube y el presupuesto para la ejecución del programa ampliado de vacunación se ha mantenido.

Prieto, la experta de Médicos Sin Fronteras, comenta que desde 2020, debido a la pandemia, se establecieron unas políticas muy restrictivas que pretendía evitar que se acumulara mucha gente en los centros sanitarios. “Esto lo que provocó fue que todas las campañas preventivas de apoyo que se dan en los países de ingresos bajos o con coberturas bajas, que se hacen de forma regular, se suspendieran. Lo mismo pasó con las campañas reactivas, es decir, en respuesta a epidemias, porque además tampoco había material de protección para los equipos de vacunación”.

Las autoridades de inmunización de Ecuador y Perú también señalaron como la principal causa del descenso en las coberturas de vacunación la crisis sanitaria generada por la pandemia. Pero ambos países registran una leve disminución de la vacunación antes de la llegada covid-19.

La falta de transparencia de los países analizados deja muchas preguntas sin respuestas. Por ejemplo, si el gasto para la compra de vacunas en algunos países de la región se ha duplicado, por qué las coberturas de vacunación han retrocedido.

Hacer zoom a las causas del descenso de las coberturas de vacunación en la región termina en una foto que solo muestra oportunidades perdidas. “Los ingresos bajos” y los “problemas estructurales”, que justifican la mayor parte de los problemas de América Latina y el Caribe, no caben en el marco de esta foto, porque una década atrás la región había logrado un retrato casi perfecto, lo que muestra que la meta de una cobertura de 95 % o más de la vacunación infantil en América Latina es posible.

** Con la colaboración de Elizabeth Salazar, Gabriela Verdezoto, Maximiliano Manzoni y Jesús Vargas, miembros de #CONNECTASHub.*

Diclofenaco: también es perjudicial para el medio ambiente (*Diclofenac: also harmful for the environment*)

Prescrire International 2023; 32 (253): 278

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)**Tags: toxicidad ambiental de los medicamentos, AINE**

● El diclofenaco, un fármaco con una presencia muy extendida en el medio ambiente, tiene una toxicidad ambiental sólidamente demostrada. Este es un motivo más para no elegir el diclofenaco.

El diclofenaco conlleva un mayor riesgo de producir efectos adversos que otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en particular un incremento en las muertes por enfermedad cardiovascular, sin que sea más eficaz; de ahí que se deba evitar su uso [1]. También tiene efectos más nocivos para el medio ambiente que otros AINE [2].

Los fármacos y sus metabolitos se encuentran en el medio ambiente cuando no son suficientemente depurados por el tratamiento de aguas residuales tras su excreción urinaria, o cuando han sido desechados directamente en las aguas residuales [3-5].

El diclofenaco se detectó en el 29% de más de 30.000 muestras de aguas superficiales recolectadas en Francia entre 2007 y 2018. Por lo general, su concentración se reduce solo entre un 20% y un 50% mediante el proceso de tratamiento de aguas residuales [5].

Este medicamento se ha detectado en diversas especies vegetales y animales, así como en aguas dulces y costeras de muchos países. Se ha demostrado su toxicidad, sobre todo renal, en las truchas, a tal grado que se le ha atribuido su disminución en los ríos de Suiza [6].

El diclofenaco también es tóxico para las aves carroñeras [6]. En el subcontinente indio, donde los cadáveres de bovinos se dejan para los buitres, una especie de estas aves casi desapareció en la primera década del siglo XXI, antes de que el reconocimiento del papel del diclofenaco llevara a prohibir su uso en animales en 2006 [2, 6, 7].

En muchos países europeos está prohibido el uso de diclofenaco en la medicina veterinaria [5]. En España ha estado autorizado desde 2013 y provocó la muerte de un buitre en los Pirineos, en

2021 [7].

Según la Agencia Francesa de Seguridad y Salud Alimentaria, Ambiental y Ocupacional (ANSES o French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety), los datos disponibles no son suficientes para determinar si los niveles que se han encontrado en el agua destinada al consumo humano representan un riesgo para la salud humana en Francia [5].

En Estocolmo se publica una lista de medicamentos recomendados para la población. El diclofenaco está excluido por sus efectos adversos, tanto para el ser humano como para el medio ambiente [2]. Los antiinflamatorios, como el ibuprofeno y el naproxeno, no conllevan el mismo riesgo de causar daños en los seres humanos o el medio ambiente. Lo mismo sucede con el paracetamol [2, 8].

En el caso de muchos fármacos, aún no se ha documentado su impacto sobre el medio ambiente, pero se podría convertir en un criterio de elección entre los distintos medicamentos. De momento, la protección del medio ambiente es otra razón para no consumir diclofenaco.

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff "Towards better patient care: drugs to avoid in 2023" *Prescrire Int* 2023; 32 (245): 50-53.
2. Janus Region Stockholm "Diclofenac". janusinfo.se accessed 2 February 2023: 3 pages.
3. Prescrire Rédaction "La pollution des eaux par les médicaments" *Rev Prescrire* 2007; 27 (284): 460-464.
4. Brignon JM and Gouzy A "Diclofenac" *Ineris* 2012: 57 pages.
5. Anses "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de diclofénac dans les eaux destinées à la consommation humaine" 2019: 59 pages.
6. Scientific Committee on Health and Environmental Risks "Diclofenac EQS dossier 2011": 26 pages.
7. "First evidence of a vulture killed by veterinary diclofenac in Spain - will the Spanish government and the EU act after this smoking gun?". 4vultures.org accessed 27 February 2023: 5 pages.
8. Prescrire Rédaction "Douleur nociceptive chez un adulte" *Premiers Choix Prescrire*, updated January 2022: 6 pages.

La agencia francesa del medicamento alerta a los ciudadanos sobre los fármacos para la congestión: "¡No los usen más!"

Andrea Rivero

Medicina Responsable, 23 de octubre de 2023<https://medicinaresponsable.com/farmacia/agencia-francesa-medicamento-alerta-medicamentos-gripe>

La Agencia Nacional de Seguridad del Medicamento y Productos Sanitarios de Francia (ANSM) ha lanzado un comunicado alertando a los ciudadanos sobre los graves efectos secundarios que pueden producir los medicamentos vasoconstrictores utilizados para aliviar los síntomas del resfriado, en concreto, la congestión nasal. Además, la directora del organismo, Christelle Ratignier-Carbonneil, en declaraciones al periódico *Le Parisien*, ha indicado que, "después de su uso, pueden producirse infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. El riesgo es muy bajo pero estos acontecimientos tan graves pueden ocurrir

independientemente de la dosis y la duración del tratamiento". Junto a la ANSM, a esta recomendación en Francia se han asociado la Facultad de Medicina General, el Consejo Nacional Profesional de Otorrinolaringólogos, así como la Orden Nacional de Farmacéuticos y los sindicatos de farmacéuticos comunitarios.

De acuerdo con la agencia, todo esto se debe a "datos recientes de bases de datos de farmacovigilancia y a literatura médica que informan sobre casos de síndromes de encefalopatía posterior reversible (PRES) y síndromes de vasoconstricción cerebral

reversible (RCVS) después de tomar un vasoconstrictor oral que contiene pseudoefedrina”. Este tipo de medicamentos son muy habituales en las farmacias y se venden en muchos otros países europeos, por ello, “la ANSM ha solicitado su reevaluación a nivel europeo en base a estos nuevos datos”.

Mientras tanto, en Francia van a mantener una vigilancia reforzada, tomando otras medidas restrictivas para proteger a los pacientes, si fuera necesario, mientras en Europa estudian la reevaluación de estos medicamentos. “A pesar de la implementación de medidas, vemos que los casos persisten. Los datos recientes muestran efectos graves del fármaco, mientras que el resfriado en sí es una patología benigna”, añade Ratignier-Carbonneil, que además especifica que, entre 2012 y 2018, la base de datos francesa de farmacología reportó 307 casos graves por el uso de estos medicamentos.

Los fármacos afectados en Francia son: Actifed Rhume, Actifed Rhume jour et nuit, Dolirhume Paracétamol et Pseudoéphédrine, Dolirhume pro Paracétamol Pseudoéphédrine et Doxylamine, Humex Rhume, Nurofen Rhume, Rhinadvil Rhume Ibuprofène/ Pseudoéphédrine y Rhinadvilcaps Rhume Ibuprofène/ Pseudoéphédrine.

¿Qué es un vasoconstrictor?

Este tipo de medicamentos tiene como objetivo descongestionar la nariz en procesos gripales o en resfriados. El efecto vasoconstrictor estimula el sistema nervioso simpático y vacía de

sangre los cornetes nasales (situados en la pared de las fosas) para que podamos volver a respirar al eliminar la hinchazón que ocasiona la congestión nasal. En este sentido, el doctor Pedro Gargantilla, director médico de Medicina Responsable, llama a la calma, “estos medicamentos producen vasoconstricción lo que en personas con problemas cardíacos puede ser peligroso, pero en sanas no”.

Según la ANSM, el riesgo de efectos adversos aumenta con el uso simultáneo de un vasoconstrictor oral (tabletas) y uno de uso local (espray nasal). El organismo recuerda que el resfriado común se cura naturalmente en un periodo de siete a diez días y comparten acciones sencillas que ayudan a aliviar las molestias que ocasiona: humedecer el interior de la nariz con soluciones de lavado, como suero fisiológico o espráis de agua de mar; beber mucha agua, dormir con la cabeza elevada y mantener una atmósfera fresca de entre 18-20°C y ventilar las habitaciones con regularidad.

El organismo francés lleva varios años alertando sobre el uso de estos fármacos y pidiendo a la población que los eviten siempre que puedan, además recomiendan que, si se van a tomar, se informe al farmacéutico del historial médico para comprobar si puede tomarlos, seguir siempre la posología indicada por el farmacéutico, no combinarlo con otros vasoconstrictores ni exceder los cinco días de tratamiento, así como evitar su uso durante el embarazo, la lactancia y en menores de 15 años.

Consumo de medicamentos para la enfermedad de Alzheimer en el mercado privado brasileño

(*Consumption of drugs for Alzheimer's disease on the Brazilian private market*)

Evani Leite de Freitas; Sabrina Calil-Elias; Rafael Santos Erbisti et al.

Rev. Saúde Pública 2023;57 Epub 8 de noviembre de 2023

<https://rsp.fsp.usp.br/artigo/consumption-of-drugs-for-alzheimers-disease-on-the-brazilian-private-market/?lang=en>

(disponible en inglés y portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Resumen

Objetivo. Analizar el consumo de medicamentos para la enfermedad de Alzheimer en el mercado privado brasileño y su distribución geográfica, durante el período de 2014 a 2020.

Métodos. Se utilizaron datos nacionales del Sistema Nacional de Gestión de Productos Controlados de Brasil relacionados con las ventas de donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina desde enero de 2014 hasta diciembre de 2020. Los datos de ventas se utilizaron como variable indirecta del consumo de medicamentos, y se expresaron como dosis diaria definida/1.000 habitantes/año a nivel nacional, regional, unidad federativa y microrregión.

Resultados. El consumo de medicamentos pasó de 5.000 dosis diarias definidas/1.000 habitantes en 2014, a más de

16.000/1.000 habitantes en 2020, y el consumo aumentó en todas las unidades federativas. El Nordeste brasileño tuvo el mayor consumo acumulado en el período, pero mostró disparidades microrregionales, mientras que la región Norte tuvo el menor consumo. El donepezilo y la memantina fueron los fármacos más consumidos, con mayor crecimiento en el consumo entre 2014 y 2020.

Conclusión. El consumo de medicamentos indicados para tratar la enfermedad de Alzheimer se triplicó en Brasil entre 2014 y 2020, lo que puede estar relacionado con el aumento de la prevalencia de la enfermedad en el país, el mayor acceso a los servicios de salud y el uso inadecuado. Esto desafía a los administradores y proveedores de servicios de atención médica, debido al envejecimiento de la población y la mayor prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas.

Intoxicación por medicamentos en pacientes pediátricos atendidos en un Hospital terciario en Honduras

Daniela Bezaí Morales Santos

Rev Méd Hondur, 2023;91(2):85-164

<https://orcid.org/0000-0002-3880-9599>

Resumen

Antecedentes: Las intoxicaciones en pediatría asociadas a medicamentos representan una importante carga para los sistemas de salud pública.

Objetivo: Caracterizar al paciente pediátrico con intoxicación por medicamentos, Servicio de Emergencia de Pediatría, Hospital Escuela, Tegucigalpa, 2019- 2021.

Métodos: Estudio observacional descriptivo. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes pediátricos atendidos por intoxicación por medicamentos. Los resultados se presentan como cuadros y figuras de frecuencias y porcentajes de las variables estudiadas. La información personal de manejoó confidencialmente.

Resultados: La proporción hospitalaria de pacientes pediátricos atendidos por intoxicación por medicamentos durante el período del estudio fue 0.08%. La media de la edad 12.6 años (DS+/-5.0). El sexo femenino 77.6% (59/76), procedencia Francisco

Morazán 84.2% (64/76); y del ambiente urbano marginal 55.3% (42/76). El nivel de escolaridad fue secundaria incompleta 67.1% (51/76). Además del diagnóstico de intoxicación por medicamentos, se identificaron los diagnósticos de intento suicida y trastorno depresivo 76.3% (58/76), cada uno. La intoxicación fue aguda 97.4% (74/76), intencional 76.3% (58/76). La procedencia del fármaco fue medicación del paciente 44.7% (34/76). El lugar donde ocurrió el evento fue en casa/domicilio del paciente 96.1% (73/76). Se utilizó clonazepam en 30.3% (23), fármaco perteneciente al grupo de las benzodiazepinas. No hubo muertes.

Discusión: El paciente pediátrico atendido en el Hospital Escuela por intoxicación por medicamentos se caracterizó como adolescente del sexo femenino, con acceso a medicamentos tipo benzodiazepina en el domicilio, relacionado a depresión e intento suicida. Se recomienda realizar estudios para la identificación de factores de riesgo. Es necesaria la creación de políticas públicas que contribuyan a implementar un abordaje integral de la niñez, adolescencia y la familia.