

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

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



**SALUD  
Y FÁRMACOS**

**Volumen 25, número 2, mayo 2022**



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

### **Editores**

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

### **Asesores en Farmacología**

Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Mariano Madurga, España

### **Asesor de Farmacia**

Emilio Pol Yanguas

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

Juan Gervás, España

### **Corresponsales**

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

### **Webmaster**

People Walking

### **Equipo de Traductores**

Núria Homedes, EE. UU  
Enrique Muñoz Soler, España  
Antonio Ugalde, EE.UU.

María Cristina Latorre, Colombia  
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

### **Editores Asociados**

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

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

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

## Índice

*Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(2)*

---

### **Para mejorar el uso de los medicamentos**

---

Premios Prescrire 2020 Rev Prescrire 2021; 30 (224): 77-78	1
Investigación periodística en salud y medicina Rev Prescrire 2022; 31 (233): 27	2
10 reglas para un uso más seguro de los medicamentos Worst Pills, Best Pills Newsletter, noviembre de 2021	3
Cómo una campaña liderada por la industria farmacéutica para reducir el objetivo de tratamiento de la diabetes puso en riesgo a las personas mayores Judith Garber	5
'Dopesick', el negocio del dolor Pep Prieto	6
Crítica a la evidencia sobre el riesgoso medicamento para la artritis y el dolor Celecoxib (Celebrex, Consensi) Worst Pills, Best Pills Newsletter, agosto de 2021	6
Decisiones en salud divorciadas de la ciencia: Entre el fetichismo y el nihilismo de la evidencia Universidad de los Andes, Universidad Nacional (Colombia)	8
Guía para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes Worst Pills, Best Pills Newsletter, diciembre de 2021	9
Plantas del género Artemisia y derivados de la artemisinina: se desconocen muchos de sus efectos durante el embarazo Rev Prescrire 2021; 30 (232): 294	11

---

### **Novedades sobre el Covid**

---

Casirivimab + imdevimab (Ronapreve) en la etapa inicial de la covid-19 sin signos de gravedad: puede ser útil para pacientes en alto riesgo de padecer covid-19 grave Rev Prescrire 2022; 31 (233): 14	13
La dexametasona después del alta ¿Ayuda a los pacientes con covid? Zaina Hamza	15
Eficacia del tratamiento con ivermectina en la progresión del covid-19 leve a moderado en población adulta con comorbilidades: El ensayo clínico aleatorio I-TECH. Lim SCL, Hor CP, Tay KH, et al.	16
Efecto del tratamiento temprano con ivermectina en pacientes con covid-19. Reis G, Silva EASM, Silva DCM et al.	17
Molnupavir. Advertencia sobre el molnupiravir a pesar de la luz verde de las agencias reguladoras de medicamentos Maryanne Demasi, 27 de marzo de 2022	17
Remdesivir para el tratamiento de pacientes hospitalizados con covid-19: resultados finales del ensayo aleatorio, controlado y abierto DisCoVeRy Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M et al.	19
La vacuna covid de una sola dosis de J&J es silenciosamente eficaz durante la oleada del Delta Molly Walker	20

---

### **Entrevistas**

---

La médica que revela el lado oculto de la farmacia: "La homeopatía es una estafa permitida" María P. Bonmatí	21
---	----

---

## **Innovación**

---

4 razones por las que los ensayos clínicos de medicamentos siempre (sic) fallan Lorena Figueredo	23
Eficacia clínica y seguridad del ácido bempedoico para reducir el LDL-C en pacientes con alto riesgo cardiovascular: una revisión sistemática y un metaanálisis Lin Y, Parco C, Karathanos A, et al	24
Desmopresina. El medicamento para tratar la micción nocturna es demasiado peligroso Worst Pills, Best Pills Newsletter, septiembre de 2021	25
Fenfluramina (fintepla <sup>o</sup> ) para el síndrome de Dravet Rev Prescrire 2022; 31 (233): 9-11	27
Una revisión de la vacuna contra el herpes zóster SHINGRIX Worst Pills, Best Pills Newsletter, febrero de 2022	30

---

## **Resistencia Antimicrobiana**

---

Manual de la OMS para la implementación de los planes de acción nacionales para combatir la resistencia a los antimicrobianos: orientaciones para el sector de la salud humana WHO, febrero 2022	33
Carga mundial de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en 2019: un análisis sistemático Murray C et al. Antimicrobial Resistance Collaborators.	33
Prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos en la Atención Primaria de Salud: evidencia para políticas Araújo BC, Melo RC, Bortoli MC, Bonfim JRA, Toma TS.	35
Estado del arte: programas nacionales de infecciones y resistencia bacteriana en América Latina María del Pilar Torres Navarrete	35

---

## **Prescripción**

---

Biotina: interferencia en pruebas de laboratorio Rev Prescrire 2022; 31 (233): 21	36
El caótico mundo de las guías de práctica clínica Salud y Fármacos	37
Cómo las aplicaciones de salud mental pueden acelerar la cascada de prescripción psiquiátrica Judith Garber	37
Influencia de las alertas sobre la seguridad de los medicamentos en su utilización: una serie temporal interrumpida internacional y un meta-análisis Morrow RL, Mintzes B, Souverein PC, et al	38
Dosificación Pediátrica de Medicamentos en Atención Primaria Servicio Aragonés de Salud (España), enero 2022	39
Medicamentos que causan ojo seco Rev Prescrire 2021; 30 (224): 72	39
Trastornos del espectro autista: detección, diagnóstico y tratamiento El Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA), enero 2022	40
La enfermedad cardíaca: La pandemia olvidada. DuBroff R, Demasi M.	40
Tratamiento de la hipertensión esencial: después de las tiazidas, ¿un IECA o ARA II? Therapeutics Initiative, 2022; 133	40
Tratamiento con estatinas y reducción absoluta del riesgo cardiovascular Cadime, 16 de marzo de 2022	41
Según un ensayo, la aspirina en dosis bajas y normales tiene la misma eficacia para prevenir las enfermedades cardiovasculares Worst Pills, Best Pills Newsletter, noviembre de 2021	42

Buscar la dosis mínima eficaz de los analgésicos no opiáceos Therapeutics Initiative, 2022; 134	43
Tratamiento antibiótico empírico para infecciones no complicadas del tracto urinario inferior Therapeutics Initiative, 2022; 135	44
Tratamiento de la tuberculosis drogorresistente en adultos y niños. revisión narrativa Palmero DJ, Lagrutta L, Inwentarz SJ et al.	45
Guía de tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, 2021 US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 23 de julio de 2021	45
Guía de uso seguro, deprescripción y cambio de antidepresivos Bol Inf Farmacoter Navar. 2021;29(4):1-23	46
Opioides y antidepresivos: Combinaciones a evitar Varan Peranathan, Nicholas A. Buckley	46
Prescripción de psicotrópicos en pacientes pediátricos: una revisión de la literatura. Oliveira CRV, Moreira CN, & Reis BC.C	49
La levotiroxina es ineficaz para tratar los síntomas depresivos en ancianos con tiroides hipoactiva subclínica Worst Pills, Best Pills Newsletter, septiembre 2021	50
A pesar de los grandes riesgos, a los pacientes con demencia se les suele recetar múltiples fármacos psicoactivos Worst Pills, Best Pills Newsletter, septiembre de 2021	52
Bifosfonatos orales para la osteoporosis: advertencias importantes Worst Pills, Best Pills Newsletter, octubre 2021	53
Comentario: El origen de la terapia con esketamina Roger Ortiz Climent y Emilio Pol Yanguas	55
La ketamina no es mejor que el placebo para reducir la ideación suicida en la depresión Pedro Simons	56
La fluoxetina (Prozac) no es eficaz para prevenir la depresión tras un accidente cerebrovascular Worst Pills, Best Pills Newsletter, febrero de 2022	58
Efectividad, seguridad y resultados de implementación de estrategias dirigidas al proceso de prescripción segura de medicamentos en hospitales universitarios en pacientes adultos. Revisión sistemática J.D. Navarro Cárdenasa, M.C. Alarcón Nietoa, M.P. Bernal Vargas, et al.	59
Evaluación de las características de la prescripción de opioides mayores otorgados por las farmacias de un Hospital General Latinoamericano. Covarrubias-Gómez A, Zavaleta-Monestel E, Villalobos-Madríz JA, et al.	59
Colombia. Polimedición, prescripción inapropiada y eventos adversos a fármacos en ancianos hospitalizados: un problema de seguridad del paciente Ana Virginia Fajreldines, Estefanía Barberis, María Belén Beldarraín, et al.	60
Cuba. Prescripción de antibióticos en niños hospitalizados. Cienfuegos 2020. Bonet-Collazo O, Vila-Santana M, Osés-Díaz H, Casanova-González M, Cruz-Pérez N.	60
EE UU. La FDA cambia definitivamente la condición de dispensa de mifepristona Salud y Fármacos	60
Europa. Uso de agonistas beta de acción corta en el tratamiento del asma en cinco países europeos Panagiotis P, Congleton J	61
Inglaterra, Prescripción de analgésicos a pacientes con artritis inflamatoria en Inglaterra: un estudio observacional con datos de historias clínicas electrónicas. Ian C Scott, James Bailey, Christopher R White, Christian D Mallen, Sara Muller	62
Inglaterra y el uso apropiado de medicamentos Salud y Fármacos	62
México. Estudio descriptivo transversal de los grupos terapéuticos más prescritos en el municipio de Teotitlán de Flores Magón, Oaxaca, México Veronica Castro Bear, Francisco L. Balderas Gómez, Oscar Zuñiga Lemus	63

---

<b>Farmacia y Dispensación</b>	
Los farmacéuticos y la deprescripción Salud y Fármacos	63
El papel de la farmacia, en el seguimiento de las patologías ORL Diario Farma, 31 de enero de 2022	65
Revisión de la medicación y revisión del uso de los medicamentos Un conjunto de herramientas para los farmacéuticos International Pharmaceutical Federation, 2022	65
El libro ‘Farmacia Hospitalaria para pacientes con Enfermedades Raras’, da a conocer la labor de la FH en estas patologías PharmaMarket, 1 de marzo de 2022	66
México. Servicios farmacéuticos en los hospitales públicos de México: un estudio transversal Vargas López LC, Wirtz VJ, Reich MR	66
Perfil de las discrepancias obtenidas por la conciliación de medicamentos en pacientes oncológicos: revisión integradora de la literatura Ana Rosa Navegantes de Sousa, Andrea Almeida Tofani, Carolina Lopes Martins	67

---

<b>Utilización</b>	
¿Cómo desechar medicamentos sobrantes o caducados? El Universo (Ecuador), 31 de enero, 2022	67
Peligrosa contaminación por medicamentos llegó a casi todos los ríos del mundo El Espectador (Colombia), 15 de febrero de 2022	68

---

## Para mejorar el uso de los medicamentos

### Premios Prescrire 2020

Rev Prescrire 2021; 30 (224): 77-78

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)

**Tags:** vacuna Ébola, rVSV-Zebov, Ervebo, el virus de estomatitis vesicular, fexinidazol, enfermedad del sueño, tripanosomiasis, pentamidina, nifurtimox, eflornitina, tafamidis, cardiomiopatía amiloidosa, transtiretina, Vyndaqel

El equipo editorial de *Prescrire* entrega, de manera totalmente independiente, tres premios por año a Medicamentos, Envases e Información sobre medicamentos. Las normas que rigen estos premios están disponibles en línea (en francés) en [english.prescrire.org](http://english.prescrire.org) > Topics > Annual Prescrire Awards > The Prescrire Drug Awards for 2020.

### Premios Prescrire 2020 para Medicamentos

Cada mes, en la sección “Productos Nuevos” de la edición en francés, el equipo editorial de *Prescrire* destaca, de entre una pléthora de productos recién aprobados, a los que merecen ser agregados a la lista de tratamientos efectivos o a los que vale la pena utilizar en sustitución de otros productos, y también se indica qué medicamentos es mejor evitar. Esto se logra analizando sistemáticamente los datos disponibles de la evaluación de los medicamentos nuevos, los medicamentos existentes que se autorizan para situaciones clínicas diferentes a las ya aprobadas y las nuevas presentaciones o nuevas dosis de medicamentos existentes. En ocasiones, se reevalúa un medicamento que ya había sido analizado “incluyendo la información que surge de su monitoreo” cuando hay datos más recientes que justifiquen reevaluar su balance de riesgo-beneficio.

El equipo multidisciplinario de *Prescrire* ha estado analizando medicamentos durante 40 años, libre de la influencia de la industria de la salud o de sus instituciones. Garantizamos nuestra independencia por el hecho de que *Prescrire* se financia exclusivamente con sus suscriptores; ninguna de las ediciones (inglés y francés) incluyen publicidad pagada y no recibimos subsidios ni subvenciones de ningún tipo.

Los Premios Prescrire 2020 para Medicamentos se basan en los análisis publicados en la sección “Productos Nuevos” de nuestra edición en francés durante el 2020. Estos premios reconocen a los productos que representan un avance terapéutico porque son más eficaces que los tratamientos existentes, provocan efectos adversos menos frecuentes o menos graves (siempre que su eficacia sea similar) o permiten que un medicamento con un balance riesgo-beneficio favorable se utilice con más seguridad o más fácilmente.

### Premio Pilule d’Or (Píldora Dorada) 2020

Uno de los productos nuevos que se analizaron en 2020 representa un gran avance terapéutico que merece recibir la distinción *Pilule d’Or* (Píldora Dorada), seis años después de la última vez que se entregó este premio. Dos productos ganaron un

lugar en la Lista de Honor 2020<sup>1</sup>. Ninguno llegó a la lista de “Notables<sup>2</sup>”.

### La vacuna contra el Ébola rVSV-Zebov en un brote de la enfermedad: reduce significativamente la incidencia de esta infección muchas veces mortal

La enfermedad por el virus del Ébola es una infección grave. La mayoría de los brotes han ocurrido en África y el 30-90% de los pacientes infectados han muerto, dependiendo del brote. Las muertes ocurren en un contexto de hemorragia generalizada y fallo multiorgánico. La prevención se basa mayormente en adoptar medidas estrictas de higiene y utilizar equipos de protección al interactuar con cualquiera que haya podido estar en contacto con pacientes infectados, incluyendo con los profesionales de la salud. El tratamiento es principalmente sintomático.

La vacuna *rVSV-Zebov* contra el ébola es una vacuna viva atenuada basada en el virus de estomatitis vesicular (VSV) modificado genéticamente (rVSV) para expresar una proteína del virus Ébola Zaire (Zevob).

Los datos de evaluación muestran que, durante un brote de la enfermedad por el virus del Ébola Zaire, la vacunación protegió al menos a dos tercios de las personas que probablemente habían estado en contacto con pacientes infectados, y su efecto protector comenzó a partir de los 10 días después de recibir la vacuna. Sus riesgos son aceptables, dada la gravedad de la enfermedad, y tiene efectos adversos comunes a todas las vacunas; también trastornos cutáneos y articulares. En base en estos datos, se le otorga la distinción “Píldora Dorada” a Ervebo<sup>o</sup>.

Sin embargo, se deben tener en cuenta algunos riesgos y factores desconocidos. Por ejemplo, aunque el virus de estomatitis vesicular por lo general no es patógeno para los humanos, se ha encontrado en ciertos fluidos corporales de los vacunados, lo que plantea la posibilidad de que lo puedan transmitir a otras personas. La vacuna contra el Ébola *rVSV-Zebov* es una vacuna viva que no se ha evaluado en personas inmunocomprometidas y no se conocen las consecuencias de la infección con el virus de la vacuna. Además, se informó un riesgo tres veces mayor de aborto espontáneo en las mujeres que quedaron embarazadas dentro de los dos meses posteriores a haber recibido la vacuna. Cumplir con los requisitos de almacenamiento (entre -80°C y -60°C) es un reto y complica el uso de esta vacuna en muchos países. Se desconoce la duración de su efecto protector. Por último, la vacunación no elimina la necesidad de utilizar medidas estrictas de protección e higiene cuando se está en contacto con pacientes infectados con el virus del Ébola.

<sup>1</sup> Los medicamentos incluidos en la Lista de Honor constituyen un claro avance para algunos pacientes en comparación con las opciones terapéuticas existentes, aunque con limitaciones.

<sup>2</sup> Los medicamentos que se incluyen en la Lista de Notables aportan una ligera mejoría para el cuidado de los pacientes.

### **Fexinidazol para la enfermedad del sueño causada por el *Trypanosoma brucei gambiense*: efectivo y más conveniente que los tratamientos de referencia**

La tripanosomiasis africana humana (o enfermedad del sueño) es causada por un parásito del género *Trypanosoma*, por lo general el *T. brucei gambiense*. Esta enfermedad es endémica en varios países del África subsahariana. Normalmente afecta a las personas que viven en las áreas rurales o periurbanas.

Si no se trata, la enfermedad suele ser mortal en un plazo medio de dos a tres años desde el inicio de la infección con *T. brucei gambiense*. El progreso de la enfermedad se da en dos etapas: la primera es la etapa hemolinfática, que se caracteriza por fiebre recurrente, dolor articular, dolor muscular y fatiga, seguida de la segunda etapa meningoencefálica avanzada, en la que los parásitos infectan el sistema nervioso central, lo que causa trastornos neuropsiquiátricos que en casi todos los casos progresan al coma y la muerte.

La tasa de curación con una terapia combinada a base de *pentamidina* o *nifurtimox* + *eflornitina* (NECT), dependiendo de la etapa de la enfermedad, excede el 95%. Pero estos tratamientos implican recibir inyecciones diarias o infusiones intravenosas durante siete días en un establecimiento de salud, lo que restringe el acceso a estos tratamientos en las regiones donde la infraestructura es limitada (algunas de estas regiones también se ven afectadas por conflictos armados).

*Fexinidazol* es un antiparasitario de uso oral. Después de 10 días de tratamiento, la tasa de curación excede el 90% en ambas etapas de la enfermedad. Sus efectos adversos –náuseas, vómitos, trastornos neuropsiquiátricos y prolongación del intervalo QT– son aceptables cuando se comparan con su nivel de eficacia. *Fexinidazol* Winthrop ganó un lugar en la Lista de Honor de los Premios Prescrire 2020 en la categoría de Medicamentos por su balance riesgo-beneficio favorable, y porque la disponibilidad de un tratamiento de administración oral para esta enfermedad representa un claro avance práctico para los pacientes.

Sin embargo, el tratamiento combinado NECT sigue siendo la primera opción para tratar a los pacientes con las formas más avanzadas de la enfermedad que pueden acceder a esta opción, ya que en estas situaciones probablemente sea más efectivo.

### **Tafamidis para cardiomiopatía amiloide por transtiretina: reducción de la mortalidad**

La amiloidosis cardíaca por transtiretina es una enfermedad rara y letal que generalmente se presenta en personas de entre 30 y 50

años. Después del diagnóstico, los pacientes tienen una esperanza de vida de aproximadamente 10 años. Este trastorno se debe a la inestabilidad de la proteína transtiretina y ocasiona el desarrollo de depósitos de amiloides en diferentes órganos. Las características clínicas varían dependiendo de los órganos afectados, pero incluyen trastornos cardíacos (insuficiencia cardíaca, trombosis y trastornos de la conducción cardíaca). *Tafamidis* es un medicamento que se une a la transtiretina y parece estabilizarla. En un ensayo clínico controlado con placebo que incluyó a 441 pacientes con miocardiopatía amiloide por transtiretina sintomática, la mortalidad después de los 30 meses de tratamiento fue más baja en el grupo *tafamidis*: 30% frente al 43% en el grupo del placebo. Una limitación de estos resultados es que aún se deben confirmar en por lo menos un ensayo clínico diferente, ejecutado por otro equipo.

Los beneficios de *tafamidis* se deben comparar con sus riesgos: infecciones y trastornos gastrointestinales, oculares y probablemente hepáticos. Aún no hay certeza sobre la dosis diaria adecuada. Sin embargo, la magnitud del efecto observado llevó a Prescrire a colocar a *Vyndaqel* en la Lista de Honor de los Premios Prescrire 2020 para Medicamentos.

### **Píldora Dorada 2020 (Pilule d'Or)**

La distinción “Píldora Dorada” se entrega a los medicamentos que representan un gran avance terapéutico en un área en la que no había tratamientos disponibles.

#### **• ERVEBO° (vacuna contra el Ébola rVSV-Zebov) MSD**

Para la inmunización activa de personas a partir de 18 años y dar protección contra la enfermedad por el virus del Ébola Zaire (Prescrire Int n° 223).

### **Lista de Honor 2020**

Los medicamentos incluidos en la Lista de Honor constituyen un claro avance para algunos pacientes en comparación con las opciones terapéuticas existentes, aunque con limitaciones. Este año las incluidas son (en orden alfabético):

#### **• Fexinidazole Winthrop° (fexinidazole) Sanofi Aventis**

Para la tripanosomiasis africana humana (enfermedad del sueño) ocasionada por el *Trypanosoma brucei gambiense* (Prescrire Int n° 221).

#### **• Vyndaqel° (tafamidis)**

**Pfizer**

Para adultos con cardiomiopatía amiloide transtiretina (Prescrire Int n° 222).

## **Investigación periodística en salud y medicina**

*Rev Prescrire* 2022; 31 (233): 27

*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags: divulgación información médica, Re-check, medicina basada en la evidencia, GIJN, Red Global de Periodismo de Investigación, pandemia, covid, sesgo en la información**

En noviembre de 2020, la Red Global de Periodismo de Investigación (GIJN, por sus siglas en inglés) publicó una guía para periodistas que quieren investigar asuntos relacionados con la salud y la medicina, titulada “Investigación periodística en

salud y medicina” [1]. Esta guía proporciona a los lectores el conocimiento básico necesario para analizar la calidad de las evaluaciones de medicamentos y dispositivos médicos e identificar casos de negligencia y posible corrupción. Sus autoras, Catherine Riva y Serena Tinari, son periodistas que se especializan en la medicina basada en la evidencia; también son cofundadoras de Re-check.ch, una organización de investigación

independiente sin fines de lucro que se especializa en el acceso a los datos relacionados con temas de salud.

En el prefacio, las autoras señalan los distintos mensajes que publicaron diferentes científicos durante la pandemia de covid-19, así como las limitaciones de los modelos matemáticos, el exceso de simplificación y, en especial, el exceso de optimismo en se incluyó en los anuncios sobre los tratamientos. A continuación, la guía expone algunos principios para ayudar a los lectores a comprender el desarrollo, la evaluación y las condiciones para aprobar medicamentos y dispositivos médicos. Da algunos consejos para analizar las publicaciones científicas sobre los tratamientos e información básica sobre estadística y metodología para ayudar a los lectores a analizar esas publicaciones e identificar posibles sesgos. También describe las estrategias principales que utilizan las compañías farmacéuticas para ejercer su influencia, tanto sobre el mundo de la medicina como en los medios de comunicación. Dedicar un capítulo a la seguridad de los medicamentos.

En cada sección, las autoras destacan las señales de alerta a las que los periodistas deben prestar atención para entender y

transmitir la información relacionada con la salud de la mejor manera posible. Por último, la guía ofrece consejos para evitar los riesgos que corren los periodistas cuando investigan estos temas, dependiendo del país implicado. También analiza la trampa del sensacionalismo y las situaciones que pueden poner a prueba la ética del periodista.

Esta guía –minuciosa pero concisa– se dirige principalmente a los periodistas, pero no hay duda de que es de interés para otros lectores. Las 92 páginas están bien diseñadas, son fáciles de leer y tienen mucha información útil; se sugieren varios recursos en línea para los lectores que quieran saber más. La guía está disponible en diferentes idiomas, entre ellos inglés, francés, italiano y español, e incluye un glosario con 32 términos: un recurso útil para dominar o reexaminar algunos conceptos.

#### Referencia

1. Guía de GIJN: Investigación periodística en salud y medicina. Puede descargarla en castellano en este enlace <https://gijn.org/guia-de-gijn-sobre-investigacion-periodistica-en-salud-y-medicina-tabla-de-contenidos/>

### 10 reglas para un uso más seguro de los medicamentos (*10 rules for safer drug use*)

*Worst Pills, Best Pills Newsletter*, noviembre de 2021

*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags:** uso apropiado de medicamentos, revisión de medicamentos, deprescripción, evitar sobreprescripción, registro de medicamentos, reacciones adversas a medicamentos, efectos adversos, desechar medicamentos

#### Regla 1: Converse con su médico.

Siempre que acuda a un médico que no haya visto antes, o a uno con el que nunca haya tenido una conversación amplia, reúna todos los medicamentos, tanto si son de venta libre como si requieren receta, así como los suplementos dietéticos que toma y llévelos a la consulta. Con la ayuda de su médico, rellene un documento con todos los medicamentos que toma, los que le han recetado y los que no requieren receta, así como los suplementos dietéticos (Ver un ejemplo en [www.worstpills.org/public/drugsheet.pdf](http://www.worstpills.org/public/drugsheet.pdf)).

En ese documento debe anotar, para cada uno de los medicamentos: el nombre del fármaco, la fecha en la que lo empezó a tomar o le cambiaron la dosis, el médico que se lo recetó, la razón por la que lo está usando, los problemas a los que hay que prestar atención, las interacciones con otros medicamentos o alimentos, los nuevos problemas o quejas que ha experimentado desde que empezó a tomar el medicamento y si éste le está funcionando.

El objetivo de este documento es que usted y su médico tengan un registro actualizado de todos los medicamentos que utiliza, las razones para utilizarlos, sus efectos secundarios y otra información esencial. Es imposible exagerar la importancia de este primer paso, que es también el más importante para prevenir las reacciones adversas a los medicamentos.

Los médicos nunca deben prescribir un fármaco o renovar una receta sin tener un conocimiento completo y actualizado de todos

los medicamentos que el paciente ya está tomando o que es probable que tome. Antes de tener esta "conversación" con su médico, su farmacéutico lo puede ayudar a rellenar partes de su documento sobre los medicamentos.

Una vez haya incluido todos los medicamentos y suplementos dietéticos que esté tomando, pida a su médico que le ayude a terminar de llenar el documento. Probablemente podrá rellenar usted mismo gran parte de la información relativa a los medicamentos de venta libre y a los suplementos dietéticos, y su médico podrá ayudarle con la mayor parte de la información relativa a los medicamentos de venta con receta, al menos de los que le haya recetado.

#### Regla 2: Asegúrese de que el tratamiento farmacológico es realmente necesario.

A menudo, algunos fármacos se recetan para tratar problemas coyunturales como la soledad, el aislamiento y la confusión. Siempre que sea posible, antes de tomar medicamentos hay que intentar resolver estos problemas con estrategias no farmacológicas, como emprender nuevas actividades, socializar con otras personas y salir de casa. Cuando una persona sufre una depresión tras la pérdida de un ser querido, por ejemplo, el apoyo de amigos, familiares o un psicoterapeuta suele ser más eficaz que un antidepresivo.

La hipertensión arterial leve y la diabetes tipo 2 leve pueden responder a terapias no farmacológicas, como la pérdida de peso y el ejercicio, que son preferibles a la terapia farmacológica. Para el estreñimiento, el aumento de la ingesta de fibra y líquidos es preferible al uso de laxantes. El uso de medias de compresión es menos costoso, más seguro y probablemente más eficaz que tomar diuréticos o pastillas para cuando se hinchan las piernas

por mala circulación venosa (excluyendo la enfermedad cardíaca).

Sólo en raras ocasiones se deben recetar fármacos para tratar la ansiedad o el insomnio, sobre todo en los adultos mayores. Muchos de estos fármacos son peligrosos y adictivos.

Las enfermedades o reacciones adversas a un fármaco rara vez o nunca deben tratarse con un tratamiento farmacológico. Por ejemplo, el tratamiento adecuado para el parkinsonismo inducido por un fármaco es suspender el uso del fármaco causante, no tomar un segundo fármaco para tratar el problema.

Hable siempre con su médico sobre si un medicamento puede causar efectos secundarios peores que la enfermedad que quiere tratar. El principio rector: utilizar el menor número posible de fármacos para reducir las reacciones adversas y aumentar las probabilidades de tomar los medicamentos que realmente sean necesarios.

**Regla 3: Cuando inicie el tratamiento con un fármaco, comience con la dosis más baja posible.**

En la mayoría de los casos en que hay que seguir un tratamiento farmacológico, especialmente en los adultos mayores, es más seguro empezar con una dosis inferior a la habitual para la población adulta. En otras palabras, "empezar con una dosis baja; ir despacio". Una dosis más baja provocará menos efectos adversos, que casi siempre están relacionados con la cantidad de la dosis. Algunos expertos sugieren que, para la mayoría de los medicamentos, los pacientes de edad avanzada deben empezar el tratamiento con un tercio o la mitad de la dosis habitual para adultos. Después deben vigilar la aparición de efectos secundarios, y sólo si es necesario ir aumentando la dosis lentamente.

**Regla 4: Cuando empiece a tomar un medicamento nuevo, compruebe si puede suspender otro.**

Si su médico está considerando añadir un nuevo fármaco a su tratamiento, utilice esa oportunidad para reevaluar los medicamentos que ya está tomando y eliminar los que no son absolutamente esenciales. La posibilidad de una interacción farmacológica adversa entre el nuevo fármaco y uno de los antiguos podría llevar a tener que suspender o cambiar uno de los medicamentos.

**Regla 5: Hable regularmente con su médico sobre la suspensión de sus medicamentos.**

Revise con su médico la necesidad de continuar con cada uno de los medicamentos que está tomando al menos cada tres o seis meses. Cuando se trate de fármacos que afectan a la mente, como los somníferos, los tranquilizantes y los antidepresivos, esta reevaluación debe ser más frecuente. El principio que prevalece para los médicos y los pacientes debe ser el de suspender cualquier fármaco a menos que sea esencial.

Muchas de las reacciones adversas a los fármacos se producen porque los medicamentos se siguen utilizando demasiado tiempo después de que dejan de ser necesarios. Muchos fármacos -como los antidepresivos, los somníferos, los tranquilizantes y otros que se prescriben para un problema agudo- no son necesarios más allá de un corto periodo de tiempo, y acaban acarreado riesgos

sin aportar beneficios. Un destete lento y cuidadoso de estos fármacos puede mejorar significativamente la salud del paciente.

Además de considerar la posibilidad de suspender un medicamento, usted y su médico deberían discutir la posibilidad de reducir la dosis.

**Regla 6: Averigüe si tiene alguna reacción adversa al fármaco.**

Si desarrolla alguna reacción adversa después de empezar a utilizar un medicamento, póngase en contacto con su médico. Pregunte si realmente lo necesita y, en caso afirmativo, pregunte si lo puede sustituir por otro más seguro o utilizar una dosis menor para reducir o eliminar el efecto adverso.

Si usted, un pariente o un amigo desarrolla alguna reacción nueva (mental o física) después de empezar a tomar un medicamento, notifíquelo a su médico o dígame a su amigo o pariente que lo notifique a su médico.

**Regla 7: Asuma que cualquier síntoma nuevo que surja después de comenzar a tomar un medicamento nuevo fue causado por el fármaco.**

Si desarrolla un nuevo síntoma después de empezar a tomar un medicamento, comuníquelo a su médico.

**Regla 8: Antes de salir de la consulta del médico o de la farmacia, asegúrese de que tiene claras las instrucciones sobre como tomar el medicamento, tanto usted como un familiar o amigo.**

Independientemente de la edad, la probabilidad de que una persona desarrolle una reacción adversa a un medicamento es lo suficientemente alta como para que al menos otra persona -un cónyuge, un hijo o un amigo- conozca las posibilidades. Esto es especialmente importante en el caso de los fármacos que provocan reacciones adversas como confusión y pérdida de memoria. En el caso de los adultos mayores, la complejidad del consumo de medicamentos puede ser mayor, especialmente en el caso de los que toman más de un medicamento y de los que tienen discapacidades físicas o mentales. En estos casos, es aún más importante informar a otra persona sobre las posibles reacciones adversas a los medicamentos.

**Regla 9: Deseche cuidadosamente todos los medicamentos antiguos.**

Muchas personas tienen la tentación de conservar y volver a tomar medicamentos que habían dejado de consumir, lo que empieza por ser una idea peligrosa. Además, los tratamientos farmacológicos nuevos pueden hacer que los medicamentos más antiguos sean mucho más peligrosos cuando se utilizan en combinación. Usted también puede tener la tentación de regalar medicamentos, como los antibióticos, a un amigo o familiar a quién usted cree que podrían ser de utilidad. Resista estas tentaciones y evite los problemas de usar medicamentos obsoletos desechándolos cuando haya terminado el tratamiento.

**Regla 10: Solicite a su médico de cabecera que coordine su atención y el uso de los medicamentos.**

Si acude a un especialista y éste quiere que empiece a tomar medicamentos nuevos, además de los que ya está tomando, consulte primero a su médico de cabecera, que suele ser un internista o un médico general o de familia. Además de tener un

médico de cabecera, es igualmente importante tener un farmacéutico, si es posible.

### **Cómo una campaña liderada por la industria farmacéutica para reducir el objetivo de tratamiento de la diabetes puso en riesgo a las personas mayores** (*How a pharma-led campaign to lower a diabetes treatment target put seniors at risk*)

Judith Garber

Lown Institute, 19 de noviembre de 2021

<https://lowninstitute.org/how-a-pharma-led-campaign-to-lower-a-diabetes-treatment-target-put-seniors-at-risk/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ética y Derecho* 2022; 25(1)

**Tags: A1c, hipoglucemiantes, niveles de glucemia, guías para tratar la diabetes, deprescribir, ADA, Sanofi, eliminar medicamentos, evitar eventos adversos, evitar hipoglucemias, diabéticos, control de diabetes**

Una buena forma de saber si un paciente con diabetes tipo 2 está bien controlado es dando seguimiento a su nivel de A1c (que indica la media del nivel de azúcar en sangre durante tres meses). Sin embargo, una reciente investigación de Reuters advierte que las empresas farmacéuticas pueden manipular los objetivos de tratamiento, como el nivel de A1c.

A principios de la década de 2000, los grupos que abogan por los derechos de los diabéticos, los médicos, los funcionarios del gobierno y las organizaciones influyentes sin ánimo de lucro empezaron a divulgar el mismo mensaje: las personas con diabetes tipo 2 debían esforzarse por mantener los niveles de A1c por debajo del 7%. Reuters descubrió que esta campaña para reducir el objetivo de la A1c fue impulsada en gran medida por las empresas farmacéuticas, para crear un mercado más grande para sus nuevos hipoglucemiantes.

El artículo detalla cómo el fabricante de insulina Sanofi (entonces Aventis) lideró la campaña de la A1c. Gastaron millones en promover el nuevo objetivo en anuncios dirigidos al consumidor, y dieron cientos de miles en donaciones a la Asociación Americana de la Diabetes (en inglés ADA) y a los endocrinólogos que era "líderes de opinión", para promover el mensaje. A través de sus contactos en la ADA, también presionaron al Comité Nacional para la Garantía de la Calidad (NCQA), que desarrolla indicadores para medir el desempeño de los médicos, para que juzgara a los médicos en base a la proporción de sus pacientes que alcanzan ese objetivo, A1c  $\leq$  7%. Otros fabricantes de medicamentos para la diabetes pronto siguieron el ejemplo de Sanofi.

¿El resultado? Las ventas de medicamentos para la diabetes se multiplicaron por diez, pasando de US\$7.300 millones en 2000 a US\$74.000 millones en 2020. Al mismo tiempo, aumentaron los peligrosos efectos secundarios de estos fármacos. Bajar demasiado el nivel de azúcar en la sangre puede causar hipoglucemia, que puede provocar desmayos, convulsiones e incluso el coma o la muerte. En la actualidad, las personas con diabetes tienen más probabilidades de ser hospitalizadas por una bajada de azúcar que por una subida. Entre los adultos mayores, que son más susceptibles a los efectos secundarios de los medicamentos, dos tercios de las urgencias diabéticas son por eventos hipoglucémicos.

Los investigadores han visto el impacto de los hipoglucemiantes, particularmente en los adultos mayores. Un estudio de 2019

realizado por Grace K. Mahoney, MS en la Escuela de Medicina de Harvard y sus colegas encontró que el tratamiento inapropiadamente intensivo de la diabetes tipo 2 resulta, anualmente, en miles de hospitalizaciones y visitas al departamento de emergencias por bajo nivel de azúcar en la sangre. Encontraron que entre 2011-2014, alrededor del 21% de los pacientes con niveles de azúcar en la sangre por debajo del promedio recibieron tratamiento con más medicamentos para reducir aún más sus niveles de glucemia, independientemente de su edad u otros problemas crónicos. Como resultado, en un período de dos años, hubo más de 9.500 hospitalizaciones y visitas a urgencias por hipoglucemia debida al tratamiento intensivo de la diabetes. Alrededor de 8.200 de estos eventos podrían haberse evitado si los médicos hubieran identificado al paciente como alguien con mayor riesgo de hipoglucemia y lo hubieran tratado con menos intensidad.

A finales de la década de 2000 y principios de 2010, la Asociación Americana de Diabetes y el Comité Nacional para la Garantía de la Calidad revisaron sus guías para que los objetivos de A1c fueran más individualizados, en lugar de un objetivo único del 7%. Sin embargo, los anuncios directos al consumidor han seguido impulsando el mensaje de una A1c del 7%. "En lo que va de año, siete de los diez anuncios televisivos sobre diabetes más caros promueven la idea de que el medicamento es capaz de reducir la A1c a menos del 7%", informa Reuters.

La campaña para bajar la A1c liderada por Sanofi y otros fabricantes de medicamentos para la diabetes me recuerda a la campaña de Purdue Pharma para hacer del dolor "el quinto signo vital". En ambos casos, los líderes médicos fueron influenciados por las donaciones de la industria para reformular el problema médico de manera que promovieran un mayor uso de medicamentos, y para codificar esta reformulación en las guías clínicas. Tanto los médicos como los pacientes deben reconocer el enorme papel que desempeña el dinero de la industria en la elaboración de mensajes y guías sobre los objetivos del tratamiento.

El que no se haya conocido hasta ahora el papel que jugaron los fabricantes de medicamentos para la diabetes en la elaboración de un objetivo de tratamiento hace 20 años muestra que necesitamos más transparencia en las relaciones entre las farmacéuticas, las sociedades médicas y las organizaciones de defensa de los pacientes. Lo mejor sería una moratoria en los pagos de la industria a los médicos y las sociedades médicas, junto con un aumento de la financiación por parte de fuentes independientes.

**'Dopesick', el negocio del dolor**

Pep Prieto

*El Nacional*, 27 de noviembre de 2021.[https://www.elnacional.cat/es/cultura/dopesick-negocio-dolor\\_675122\\_102.html](https://www.elnacional.cat/es/cultura/dopesick-negocio-dolor_675122_102.html)

La confianza en los medicamentos puede ser ciega: desde que tienes uso de razón, estableces una relación de causa-efecto en el uso de algunos de ellos, porque concibes su consumo como indispensable para recuperar el bienestar perdido. Eso nos lleva a generalizar su percepción, porque si los receta un médico, si es la cura a un dolor, los damos por descontados, no entramos en el debate sobre su procedencia o como de nocivos pueden llegar a ser. Pero detrás de cada jarabe, cada pastilla, hay un negocio, una marca, una decisión tomada desde un despacho. Y sobre todo, una composición química que no tenemos necesariamente porque saber o entender.

Al fin y al cabo, el dolor nos empuja a querer un antídoto, y a menudo la naturaleza de este, para mucha gente, es lo de menos. En esta comercialización de producto de contenido incierto juegan muchos factores, desde campañas comerciales hasta intereses políticos. Y todo eso es lo que retrata, a diferentes niveles pero con idéntica dureza *Dopesick*, una serie estrenada por Disney Plus que dispara contra el uso de opiáceos en la industria farmacéutica norteamericana y sus devastadoras consecuencias. Son medicamentos que crean dependencia, adicción e, incluso, la muerte. Una lacra que esta ficción denuncia con contundencia saltando de escenarios y épocas sin perder nunca de vista el eje de la narración, ni la necesidad de hacer evolucionar a sus numerosos personajes.

**La deshumanización de la industria farmacéutica**

*Dopesick* se articula a partir de un relato coral en que los opiáceos son el detonante de todos los acontecimientos. Tenemos

la visión de la industria farmacéutica, un engranaje deshumanizado en que la voz disidente es rápidamente sofocada por las jerarquías; la del farmacéutico que está a pie de calle, que se encuentra silenciado (y amenazado, también) ante el poder de las grandes corporaciones; la de los hospitales, en los que la sanidad puede llegar a ser un tema de influencias y amiguismos; la de los médicos de cabecera, vertidos a tener que decidir entre la salud de sus pacientes o la desconfianza que les generan los medicamentos; la de las autoridades, que investigan las irregularidades y constatan la dificultad para torpedear los pactos de silencio; y, por descontado, el de las víctimas, personas que el único error que cometen es querer dejar de sufrir.

De eso va esta magnífica serie, de la mercantilización del dolor, de la indolencia de los despachos y de las deficiencias de un sistema atroz. Si como crítica es tan demoledora es porque sus responsables la saben hacer clara y directa, sin subterfugios ni medias tintas, entrando también en la caverna de la América más reaccionaria y su ambivalencia moral. Cada personaje encarna un debate social y la necesidad de abordarlo, y que sean tan poliédricos, tan tangibles (cada uno de ellos, de hecho, podía dar pie a una serie propia) es lo que hace que la historia resulte tan próxima y creíble. Hace mucho su extraordinario reparto, con mención especial para Kaitlyn Dever, Rosario Dawson y este monstruo de la interpretación que es Michael Keaton. Lo que hace en esta serie es de otro planeta y se merece todos los premios.

**Crítica a la evidencia sobre el riesgoso medicamento para la artritis y el dolor Celecoxib (Celebrex, Consensi)***(Critiquing evidence about the risky arthritis and pain drug celecoxib [CELEBREX, CONSENSI])**Worst Pills, Best Pills Newsletter*, agosto de 2021*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags:** AINEs, espondilitis anquilosante, artrosis, artritis reumatoide, amlodipino, ibuprofeno, naproxeno, , inhibidor Cox-2, diclofenaco, CLASS, rofecoxib, Vioxx, valdecoxib, Bextra, riesgo cardiovascular, PRECISION, SCOT, manipulación de ensayos clínicos, fraude en ensayo clínico, hemorragia gastrointestinal

El celecoxib es un inhibidor selectivo de la COX-2 que se utiliza con mucha frecuencia y que pertenece a una clase de fármacos llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Está disponible en dos formulaciones. La primera en comercializarse, Celebrex -está aprobada para aliviar los síntomas asociados a tres afecciones artríticas (espondilitis anquilosante, artrosis y artritis reumatoide) y para aliviar el dolor agudo (como el dolor debido a una lesión musculoesquelética) y el dolor menstrual. Fue aprobada por la FDA en 1998 [1].

La segunda formulación, Consensi -que es, en nuestra opinión, un producto combinado sin sentido, que contiene celecoxib y amlodipino, un medicamento para tratar la hipertensión - está indicado únicamente en pacientes con hipertensión y osteoartritis y fue aprobado por la FDA en 2018 [2].

Public Citizen ha clasificado a ambas formulaciones de celecoxib como No Usar y solicitó a la FDA que prohibiera este medicamento en 2005 [3]. Esto porque incluso los primeros ensayos habían vinculado al fármaco con mayores riesgos cardiovasculares (incluyendo ataques cardíacos) en comparación con los AINEs tradicionales sin aspirina, como el ibuprofeno (Advil, Ibu-Tab, Midol Liquid Gels, Motrin, Tab-Profen) y el naproxeno (Aleve, Anaprox DS, Naprelan, Naprosyn).

**Evidencia inicial defectuosa**

Cuando Pfizer lanzó el celecoxib, afirmó que era tan eficaz como los AINEs tradicionales sin aspirina, pero que tenía menos efectos adversos gastrointestinales (como úlceras de estómago y hemorragias) que estos otros medicamentos [4].

Estas afirmaciones se basaban en los resultados del ensayo CLASS, financiado por Pfizer, que había sido manipulado para favorecer al celecoxib [5]. Concretamente, un artículo del año 2000 basado en este ensayo mostraba que el celecoxib disminuía la tasa anual de úlceras gastrointestinales altas y las complicaciones relacionadas (hemorragia, perforación y

obstrucción), en comparación con el ibuprofeno y el diclofenaco (Cambia, Zipsor, Zorvolex) [6].

Los autores del artículo publicado en el 2000 combinaron y extrapolaron incorrectamente estos resultados a partir de dos ensayos distintos [7]. De hecho, un análisis realizado por los revisores de la FDA descubrió tasas similares de úlceras gastrointestinales altas entre los participantes en el ensayo CLASS que estaban en los grupos que recibieron celecoxib, ibuprofeno y diclofenaco [8]. Además, los revisores de la FDA, cuando utilizaron una definición alternativa para las complicaciones de úlceras gastrointestinales superiores, informaron una tendencia no significativa a favor del diclofenaco.

### Riesgos cardiovasculares

Dos inhibidores selectivos de la COX-2 relacionados, el rofecoxib (Vioxx) y el valdecoxib (Bextra), fueron retirados del mercado mundial en 2004 y 2005, respectivamente, debido a su toxicidad cardiovascular [9]. El celecoxib es el único fármaco de esta clase que permanece en el mercado estadounidense [10], aunque los ensayos han relacionado a este medicamento con mayores riesgos cardiovasculares que los asociados a los AINEs tradicionales sin aspirina.

Como señalamos en nuestra solicitud a la FDA, uno de los funcionarios de la FDA que revisó el ensayo CLASS observó una tendencia al aumento de los efectos adversos cardiovasculares entre los sujetos que tomaban celecoxib en comparación con los que tomaban AINEs tradicionales, aunque esta tendencia no alcanzó significancia estadística [11].

Un ensayo controlado con placebo, denominado ensayo APC, tras tres años de seguimiento mostró que los sujetos del grupo celecoxib, en comparación con los sujetos del grupo placebo, experimentaron un aumento relacionado con la dosis en un criterio de valoración compuesto (que incluía la muerte cardiovascular, el ataque cardíaco y el accidente cerebrovascular) [12].

Posteriormente, a petición de la FDA, Pfizer realizó un ensayo de seguridad cardiovascular posterior a la comercialización, denominado PRECISION [13]. Tras inscribir a más de 24.000 sujetos con osteoartritis o artritis reumatoide, en 2016 se publicaron los resultados del ensayo, los cuales mostraron que el celecoxib era igual al naproxeno, en cuanto a riesgo cardiovascular (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) y que los acontecimientos adversos gastrointestinales eran significativamente menos frecuentes con el celecoxib que con el uso de ibuprofeno y naproxeno.

Estos hallazgos fueron cuestionados por un grupo de científicos de la Universidad de Pensilvania, dirigido por el Dr. Garret A. FitzGerald, y por otros, por varias razones [14,15].

En primer lugar, aunque el ensayo PRECISION se diseñó para inscribir a sujetos con riesgo cardiovascular establecido, se acabó inscribiendo a sujetos con bajo riesgo cardiovascular.

En segundo lugar, en el ensayo PRECISION, los sujetos del grupo de celecoxib recibieron, como media, dosis del fármaco

significativamente inferiores a las administradas a los sujetos de los grupos ibuprofeno y naproxeno. Esto significa que el ensayo comparó a los sujetos que tomaban dosis bajas de celecoxib con los que tomaban dosis relativamente más altas de ibuprofeno y naproxeno, lo que favoreció claramente al celecoxib, porque los riesgos cardiovasculares de todos los AINE sin aspirina son generalmente proporcionales a sus dosis.

En tercer lugar, más de dos tercios de los sujetos se retiraron del ensayo.

Los científicos de la Universidad de Pensilvania tenían preocupaciones similares entorno a un ensayo financiado por Pfizer en 2017, el ensayo SCOT [16]. Concluyeron que tanto los ensayos PRECISION como SCOT no ofrecían "ninguna respuesta concluyente sobre cuál de los AINE que se habían comparado tenían el perfil de seguridad más favorable para los pacientes que requieren un alivio diario del dolor para la artritis, particularmente cuando también tienen factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida".

### Beneficios mínimos

Una revisión de 2017 publicada por investigadores de la Colaboración Cochrane, una organización independiente sin ánimo de lucro, analizó la evidencia de 36 ensayos clínicos aleatorios revisados por pares que compararon el celecoxib con un placebo, los AINEs tradicionales, o ninguna intervención en más de 17.200 adultos con osteoartritis de cadera o de rodilla o ambas [17]. Aunque estos investigadores encontraron que el celecoxib redujo el dolor en la misma medida que los AINE tradicionales, y mejoró la función física solo ligeramente más que los otros medicamentos, fueron "muy reservados" sobre estos pequeños beneficios. Esto se debe a que 34 (94%) de los ensayos revisados fueron financiados por la industria farmacéutica, y cada ensayo incluía al menos a un autor empleado por la industria.

Los investigadores de la Cochrane no pudieron comparar los efectos adversos cardiovasculares o gastrointestinales que surgieron durante los ensayos que revisaron de forma confiable, porque los datos eran "de baja calidad" y Pfizer y los autores de tres ensayos -que incluían en conjunto 15.539 sujetos- se negaron a proporcionarles los datos de seguridad.

### Lo que puede hacer

Informe a su médico si tiene antecedentes de alguna enfermedad cardiovascular o de hemorragias o úlceras gastrointestinales antes de tomar cualquier AINE sin aspirina, ya que todos estos medicamentos aumentan el riesgo de desarrollar un infarto de miocardio o un ictus, y pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento [18,19]. Si usted y su médico deciden que debe tomar uno de estos medicamentos, evite el celecoxib y opte por el ibuprofeno o el naproxeno, en la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo posible.

Si está embarazada, no utilice ningún AINE a partir de la semana 20 de gestación, a menos que su médico se lo aconseje específicamente [20].

Hable con tu médico antes de tomar cualquier AINE de venta libre durante más de 10 días.

## Referencias

- Pfizer. Label: celecoxib (CELEBREX). April 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/020998s0561bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020998s0561bl.pdf). Accessed June 8, 2021.
- Burke Therapeutics, LLC. Label: amlodipine and celecoxib (CONSENSI). April 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/210045s0091bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210045s0091bl.pdf). Accessed June 8, 2021.
- Public Citizen. Petition to withdraw celecoxib & valdecoxib. January 25, 2005. <https://www.citizen.org/article/petition-to-withdraw-celecoxib-valdecoxib/>. Accessed June 8, 2021.
- Celecoxib and the CLASS trial: data massaging by industry. *Prescrire Int.* 2002;11(62):190-191.
- Ibid.*
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000;284(10):1247-1255.
- Taking stock of coxibs. *Drug Ther Bull.* 2005;43(1):1-6.
- Jiini P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ.* 2002;324(7349):1287-1288.
- Prescrire R. Celecoxib still on the market: But for whose benefit? *Prescrire Int.* 2005;14(79):177-178.
- Food and Drug Administration. The benefits and risks of pain relievers: Q & A on NSAIDs with Sharon Hertz, M.D. September 24, 2015. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/benefits-and-risks-pain-relievers-q-nsaids-sharon-hertz-md>. Accessed June 8, 2021.
- Public Citizen. Petition to withdraw celecoxib & valdecoxib. January 25, 2005. <https://www.citizen.org/article/petition-to-withdraw-celecoxib-valdecoxib/>. Accessed June 8, 2021.
- Pfizer. Label: celecoxib (CELEBREX). April 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/020998s0561bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020998s0561bl.pdf). Accessed June 8, 2021.
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2519-2529.
- Fitzgerald GA. Imprecision: Limitations to interpretation of a large randomized clinical trial. *Circulation.* 2017;135(2):113-115.
- Grosser T, Ricciotti E, Fitzgerald GA. The cardiovascular pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(8):733-748.
- Macdonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Hear J.* 2017;38(23):1843-1850.
- Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, et al. Celecoxib for osteoarthritis (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD009865.
- Food and Drug Administration. The benefits and risks of pain relievers: Q & A on NSAIDs with Sharon Hertz, M.D. September 24, 2015. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/benefits-and-risks-pain-relievers-q-nsaids-sharon-hertz-md>. Accessed June 9, 2021.
- Food and Drug Administration. Drug safety communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. July 9, 2015. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-strengthens-warning-non-aspirin-nonsteroidal-anti-inflammatory>. Accessed June 9, 2021.
- FDA warns against using NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later. *Worst Pills, Best Pills News.* March 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1389>. Accessed June 9, 2021.

## Decisiones en salud divorciadas de la ciencia: Entre el fetichismo y el nihilismo de la evidencia

Universidad de los Andes, Universidad Nacional (Colombia)

[http://pensamiento.unal.edu.co/fileadmin/recursos/focos/medicamentos/docs/VERDADES\\_INCOMODAS\\_CAPITULO\\_2.pdf#page=47](http://pensamiento.unal.edu.co/fileadmin/recursos/focos/medicamentos/docs/VERDADES_INCOMODAS_CAPITULO_2.pdf#page=47)

Contenido

### Las agencias sanitarias en medio de las tensiones entre la evidencia científica y el poder

Claudia Patricia Vaca y Carolina Gómez

### La sociología de la regulación de medicamentos

Tatiana Andía

### En la búsqueda de un espacio entre el “fetichismo y el nihilismo de la evidencia”

Alejandro Gaviria Uribe

### La influencia de la industria de las bebidas azucaradas en las investigaciones sobre los efectos en salud pública

Diana Guarnizo Peralta

### La incidencia de la sociedad civil en la discusión de los estándares de regulación de los medicamentos biotecnológicos

Andrea Reyes Rojas

### Glifosato, drogas ilícitas y las dificultades del uso de la evidencia en las decisiones de política pública

Alejandro Gaviria Uribe

### La evidencia como barrera de entrada al mercado: Caso novelado sobre los requisitos de registro sanitario de biogénicos

Carolina Gómez

### Los problemas de la evidencia y su comunicación en la pandemia: una oportunidad para revisar nuestras tendencias tribales. Luisa María Gómez

**Guía para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes** (*A Guide to treatment for ADHD in children and adolescents*)

*Worst Pills, Best Pills Newsletter*, diciembre de 2021

*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags:** tratamiento conductual, anfetaminas, estimulantes, terapia conductual, metilfenidato, Adhansia, Aptensio, Concerta, Cotempla, Daytrana, Jornay, Metadate, Methylin, Quillichew, Quillivant, Ritalin, dexametilfenidato, Focalin, dextroanfetamina, Dexedrine, sulfato de anfetamina, Evekeo, Adderall, Mydayis, lisdexanfetamina, inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina, atomoxetina, Strattera, viloxazina, Qelbree, agonistas alfa-adrenérgicos, clonidina, Kapvay, guanfacina, Intuniv.

Se calcula que aproximadamente el 8% de los niños y adolescentes estadounidenses, de entre 2 y 17 años, han sido diagnosticados con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) [1]. De todos esos casos de TDAH, aproximadamente el 30% reciben tratamiento sólo con medicación, el 15% sólo con terapia conductual, el 32% con una combinación de ambos, y el 23% no recibe ningún tratamiento.

El número de opciones de tratamiento para el TDAH puede ser abrumador. Además, una revisión sistemática reciente de más de 300 estudios "encontró pruebas convincentes de sobrediagnóstico y sobretreatmento del TDAH en niños y adolescentes"[2]. En consecuencia, a continuación, resumimos el proceso de diagnóstico del TDAH y evaluamos las opciones terapéuticas disponibles para su manejo.

**Un diagnóstico preciso**

El TDAH (que no se puede diagnosticar a través de un análisis sanguíneo, una imagen cerebral o una prueba fisiológica [3]) se caracteriza por la persistencia de conductas de falta de atención e hiperactividad o impulsivas que interfieren con la capacidad del niño para funcionar o desarrollarse en múltiples entornos y escenarios [4]. Clínicos autorizados deben hacer el diagnóstico, idealmente deben incluir a un médico con amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de jóvenes con TDAH.

Los criterios diagnósticos específicos para el TDAH incluyen [5]:

- Los síntomas causan dificultades significativas de funcionamiento en más de un entorno importante, como el hogar y la escuela.
- Las dificultades significativas han persistido durante al menos seis meses.
- Los síntomas comenzaron antes de los 12 años. Si los síntomas aparecen por primera vez en un adolescente o un adulto, es probable que se deban a un problema diferente, como el abuso de sustancias o la ansiedad [6].
- Los síntomas aparecen con frecuencia y parecen inapropiados para la edad del niño.

No dude en buscar una segunda opinión de otro especialista con experiencia en TDAH (puede ser un neurólogo infantil, un psiquiatra o un psicólogo).

**Terapia conductual y entrenamiento en destrezas**

Para tratar a los niños y adolescentes con TDAH se pueden utilizar tanto terapias farmacológicas como no farmacológicas, y el uso de una u otra o de ambas depende de la edad del niño [7].

Según la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría (AAP) para el TDAH de octubre de 2019, las terapias psicosociales eficaces para este trastorno incluyen la terapia conductual y las intervenciones de entrenamiento en destrezas. Las terapias conductuales son aquellas que educan a los padres y maestros para ayudar a los niños a superar algunos de los comportamientos negativos asociados con el TDAH, como la interrupción, la agresión, la incapacidad para completar las tareas y el incumplimiento de las solicitudes [8]. La guía de la AAP afirma además que la mayoría de los estudios que comparan la terapia conductual con la medicación estimulante muestran que, aunque la medicación sea más eficaz a corto plazo, la eficacia de la terapia conductual es más persistente tras la interrupción del tratamiento, y los padres expresan más satisfacción con los efectos de la terapia conductual [9].

El entrenamiento en destrezas se imparte directamente a los niños y adolescentes con TDAH, e implica la práctica repetida y la retroalimentación sobre su rendimiento para ayudarlos a superar los déficits frecuentes relacionados con el TDAH, centrándose en áreas como la organización y la gestión del tiempo (por ejemplo, el uso de un planificador), así como el adiestramiento en destrezas sociales. Según la guía de la AAP, la evidencia que se deriva de la investigación sobre la efectividad de estos entrenamientos está menos desarrollada que la existente para las intervenciones conductuales [10].

**Tratamiento farmacológico del TDAH**

Durante muchos años, los medicamentos más utilizados para tratar el TDAH han sido los estimulantes, y aproximadamente el 70-80% de los niños a los que se les prescriben dichos medicamentos experimentan una reducción de los síntomas [11]. Sin embargo, los estimulantes también tienen muchos efectos adversos, como la supresión del apetito, el dolor abdominal, la reducción del ritmo de crecimiento, los dolores de cabeza y las alteraciones del sueño [12]. Los efectos adversos, más raros pero graves, incluyen alucinaciones, otros síntomas psicóticos y un posible aumento del riesgo de suicidio [13,14,15,16]. Los tratamientos farmacológicos son especialmente inaceptables si el TDAH está mal diagnosticado o si no se han intentado las terapias conductuales.

Los estimulantes aprobados por la FDA para el tratamiento del TDAH incluyen el metilfenidato (Adhansia, Aptensio, Concerta, Cotempla, Daytrana, Jornay, Metadate, Methylin, Quillichew, Quillivant, Ritalin), dexametilfenidato (Focalin), y diversas anfetaminas como la dextroanfetamina (Dexedrine), el sulfato de anfetamina (Evekeo), las sales de dextroanfetamina-anfetamina (Adderall, Mydayis) y la lisdexanfetamina (Vyvanse). Hemos designado el dexametilfenidato y la lisdexanfetamina como No Usar y el resto como de Uso Limitado.

Los medicamentos estimulantes para el TDAH son sustancias

controladas que tienen restricciones especiales cuando se prescriben porque pueden ser objeto de abuso o producir adicción. Cuando se utilizan estimulantes, los padres deben vigilar a sus hijos (especialmente a los adolescentes) para detectar signos de uso indebido y desviación, incluyendo la necesidad de comprarlos con más frecuencia y cambios negativos de comportamiento.

Los estimulantes aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca, y pueden tener efectos peligrosos e incluso mortales para los niños y adultos que abusan de ellos, así como para los que los usan tal y como se les ha recetado pero tienen problemas cardíacos subyacentes [17,18,19]. Por ello, la Asociación Americana del Corazón recomienda que todos los niños se sometan a pruebas de detección de problemas cardíacos antes de iniciar el tratamiento con un estimulante y, mientras tomen estos medicamentos, reciban una evaluación de los efectos cardiovasculares adversos durante cada visita al médico [20].

La FDA ha aprobado cuatro medicamentos no estimulantes para tratar el TDAH: los inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina: atomoxetina (Strattera) y viloxazina (Qelbree), y los agonistas alfa-adrenérgicos clonidina (Kapvay) y guanfacina (Intuniv).

La viloxazina fue aprobada en 2021, por lo que la hemos designado como **No Usar durante siete años** [21]. La atomoxetina (**designada como de Uso Limitado**), la clonidina (**designada como No Usar**) y la guanfacina (**designada como No Usar**) tienen menor potencial de adicción que los estimulantes, pero son menos eficaces, están menos estudiados y tienen sus propios efectos adversos. La atomoxetina provoca somnolencia, náuseas, vómitos, disminución del apetito y elevación de la presión arterial, y lleva una advertencia de recuadro negro sobre pensamientos suicidas [22]. La clonidina y la guanfacina provocan somnolencia, presión arterial baja, disminución del ritmo cardíaco y desmayos, y pueden provocar una subida de la presión arterial peligrosamente alta si se suspende la medicación de forma brusca [23,24].

### Terapias alternativas

Las investigaciones sugieren que el ejercicio regular mejora las medidas conductuales y cognitivas en los pacientes con TDAH [25].

Se han sugerido varias otras terapias alternativas para los niños con TDAH, pero ninguna ha demostrado ser segura y eficaz para esta condición. Algunas son menos preocupantes que otras, como el mindfulness (meditación) [26], que podría ser beneficioso o benigno para la mayoría de los niños.

Otros tratamientos alternativos, sin embargo, son más cuestionables. Por ejemplo, los suplementos de ácidos grasos poliinsaturados tienen pocos efectos adversos, pero su eficacia sobre los síntomas del TDAH es incierta [27]. Las megadosis de vitaminas y la quelación (que utiliza sustancias químicas para eliminar metales y minerales de la sangre) tampoco son eficaces y pueden ser perjudiciales [28].

### Tratamiento para preescolares

Para los niños de 4 a 6 años, las edades más tempranas en las que se puede diagnosticar el TDAH, el pilar del tratamiento es la

terapia conductual, no los fármacos [29]. Cuando la terapia conductual falla, la AAP recomienda el metilfenidato porque este fármaco ha sido mejor estudiado en niños de edad preescolar que otros fármacos para el TDAH [30]. Sin embargo, la evidencia sobre la eficacia de este fármaco en niños tan pequeños sigue siendo limitada, los efectos adversos son preocupantes y la FDA no ha aprobado este fármaco para este grupo de edad [31]. Por lo tanto, no recomendamos que los preescolares reciban medicamentos para tratar el TDAH.

### TDAH en adultos jóvenes

Las investigaciones recientes indican que el 90% de los niños con TDAH siguen experimentando algunos síntomas en la edad adulta joven, una cifra notablemente superior a la estimada anteriormente [32]. Recientemente, estudios que combinan los resultados de ensayos clínicos aleatorios han demostrado que el tratamiento con estimulantes aporta beneficios limitados y de baja certeza a los adultos con TDAH y, además, pueden causarles daños [33]. Otros estudios que agrupan resultados de varios estudios mostraron que las intervenciones psicosociales tienen efectos favorables, especialmente la terapia cognitivo-conductual, para los adultos con TDAH [34].

### Lo que puede hacer

Antes de iniciar el tratamiento asegúrese de que el diagnóstico de TDAH se ha hecho correctamente. Si está seguro de que su hijo tiene TDAH, trabaje con su médico para desarrollar un plan de tratamiento y siga ese plan, incluyendo primero la terapia conductual y si es necesario la medicación estimulante para los niños mayores. Si el tratamiento no tiene éxito, pida a su médico que reevalúe su diagnóstico y su plan de tratamiento, o trate de consultar con un especialista.

### Referencias

1. S Danielson ML, Bitsko RH, Ghandour RM, et al. Prevalence of parent-reported ADHD diagnosis and associated treatment among U.S. children and adolescents, 2016. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2018;47(2):199-212.
2. Kazda L, Bell K, Thomas R, et al. Overdiagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic scoping review. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e215335.
3. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Sep;128:789-818.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Symptoms and diagnosis. September 23, 2021. <http://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/diagnosis.html>. Accessed October 11, 2021.
5. *Ibid.*
6. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, et al, Subcommittee on Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics.* 2019;144(4):e20192528.
7. Krull KR. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Overview of treatment and prognosis. *UpToDate.* Updated February 3, 2020.
8. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, et al, Subcommittee on Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics.* 2019;144(4):e20192528.
9. *Ibid.*
10. *Ibid.*

11. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of ADHD. September 23, 2021. <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/treatment.html>. Accessed October 11, 2021.
12. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, et al, Subcommittee on Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(4):e20192528.
13. Mosholder AD, Gelperin K, Hammad TA, et al. Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit/hyperactivity disorder drugs in children. *Pediatrics*. 2009;123(2):611-616.
14. Health Canada. ADHD drugs may increase risk of suicidal thoughts and behaviours in some people; benefits still outweigh risks. March 30, 2015. <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/52759a-eng.php>. Accessed October 11, 2021.
15. Ramstad E, Storebø OJ, Gerner T, et al. Hallucinations and other psychotic symptoms in response to methylphenidate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Scand J Child Adolesc Psychiatr Psychol*. 2018;6(1):52-71.
16. Novartis Pharmaceutical Corporation. Label: methylphenidate (RITALIN). June 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/010187s\\_093lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/010187s_093lbl.pdf). Accessed October 11, 2021.
17. FDA issues stronger warnings for ADHD stimulants; warnings don't go far enough. *Worst Pills. Best Pills News*. November 2006.
18. Greydanus DE, Cates KW, Sadigh N. Adverse effects of stimulant medications in children and adolescents: focus on cardiovascular issues. *Int J Adolesc Med Health*. 2019;31(3):/ijamh.2019.31.issue-3/ijamh-2019-0174/ijamh-2019-0174.xml.
19. Torres-Acosta N, O'Keefe JH, O'Keefe CL, Lavie CJ. Cardiovascular effects of ADHD therapies: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(7):858-866.
20. Vetter VL. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medications for attention deficit/hyperactivity disorder [corrected]: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2008;117(18):2407-2423.
21. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, et al, Subcommittee on Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(4):e20192528.
22. Eli Lilly and Co. Label: atomoxetine (STRATTERA). February 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/021411s049lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021411s049lbl.pdf). Accessed October 12, 2021.
23. Concordia Pharmaceuticals. Label: clonidine extended-release (KAPVAY). February 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/22331s021lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/22331s021lbl.pdf). Accessed October 12, 2021.
24. Takeda Pharmaceutical Company. Label: guanfacine extended-release (INTUNIV). December 2019. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/022037s019lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022037s019lbl.pdf). Accessed October 12, 2021.
25. Torres-Acosta N, O'Keefe JH, O'Keefe CL, Lavie CJ. Cardiovascular effects of ADHD therapies: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(7):858-866.
26. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, et al, Subcommittee on Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(4):e20192528.
27. Händel MN, Rohde JF, Rimestad ML, et al. Efficacy and safety of polyunsaturated fatty acids supplementation in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Nutrients*. 2021;13(4):1226.
28. Krull KR. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Overview of treatment and prognosis. February 3, 2020. *UpToDate*.
29. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, et al, Subcommittee on Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(4):e20192528.
30. *Ibid*.
31. Wigal S, Chappell P, Palumbo D, et al. Diagnosis and treatment options for preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2020;30(2):104-118.
32. Sibley MH, Arnold LE, Swanson JM, et al.; MTA Cooperative Group. Variable patterns of remission from ADHD in the Multimodal Treatment Study of ADHD. *Am J Psychiatry*. 2021 Aug 13;appiaj202121010032. doi: 10.1176/appi.ajp.2021.21010032. Epub ahead of print.
33. Cândido RCF, Menezes de Padua CA, Golder S, Junqueira DR. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jan 18;1(1):CD013011.
34. López-Pinar C, Martínez-Sanchís S, Carbonell-Vayá E, et al. Long-term efficacy of psychosocial treatments for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Front Psychol*. 2018 May 4;9:638.

### Plantas del género *Artemisia* y derivados de la artemisinina: se desconocen muchos de sus efectos durante el embarazo

*Rev Prescrire* 2021; 30 (232): 294

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25 (2)

**Tags:** teratogenia, artesunato, artemimol, artemeter, teratogénico, malaria, Eurartesim, Riamet, medicamentos y embarazo

#### Resumen

Las plantas del género *Artemisia*, como *Artemisia annua L.*, contienen muchas sustancias, incluyendo la *artemisinina*, que es teratogénica en animales. Se sabe que algunas son neurotóxicas.

No hay información sobre evaluaciones de las consecuencias de la exposición a las plantas enteras del género *Artemisia* durante el embarazo. Estas plantas no tienen un valor terapéutico demostrado, aparte de su efecto placebo.

La mayoría de los datos disponibles sobre la exposición durante el embarazo provienen de los derivados de *artemisinina*, que se usan como antipalúdicos: *artesunato*, *artemimol* y *artemeter*.

*Artesunato*, su metabolito *artemimol* y *artemeter* son teratogénicos y embriotóxicos en animales.

Los datos de evaluación que estaban disponibles a mediados de 2021 sobre las consecuencias de la exposición a *artesunato*, *artemimol* o *artemeter* durante el primer trimestre del embarazo, solos o en combinación con otros medicamentos, provienen de

solo unos pocos cientos de mujeres embarazadas. No se detectaron signos notables de efectos teratogénicos.

En el segundo y tercer trimestre del embarazo, se expone al feto a otros efectos adversos conocidos de los derivados de *artemisinina*.

Los resultados disponibles sobre los efectos a largo plazo provienen de aproximadamente 3.000 niños, con un seguimiento hasta el año de edad.

Parece prudente que las mujeres que puedan estar o puedan quedar embarazadas eviten usar plantas del género *Artemisia*. En cuanto a los medicamentos que contienen derivados de *artemisinina* y tienen una utilidad demostrada para tratar la malaria grave, se debe sopesar el riesgo para el feto contra los beneficios para la madre y el niño. Varios medicamentos antipalúdicos parecen ser menos peligrosos para el feto.

### Introducción

La Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA) publicó una advertencia de seguridad en octubre de 2020 sobre los riesgos de utilizar productos que contengan plantas del género *Artemisia* L. durante el embarazo [1]. Las especies de este género se encuentran en todo el mundo, y se comercializan para diferentes usos, incluyendo el tratamiento de la fiebre en la medicina tradicional china, sin embargo no se ha demostrado su eficacia, más allá de su efecto placebo [2-4].

La *artemisinina* —derivado de los extractos de plantas del género *Artemisia annua* L.— se identificó en la década de 1970 por su actividad antipalúdica; posteriormente, se sintetizaron, estudiaron y comercializaron medicamentos antipalúdicos derivados de la *artemisinina* [3,4].

A mediados de 2021, ¿qué se sabe sobre los riesgos para el feto cuando se utilizan estas plantas o derivados sintéticos de la *artemisinina* durante el embarazo? Este artículo analiza los datos de las evaluaciones clínicas más importantes identificadas en nuestra revisión bibliográfica.

**Plantas enteras del género *Artemisia annua* L.: no hay datos sobre la exposición durante el embarazo.** Nuestra revisión bibliográfica no identificó datos de evaluaciones de las consecuencias de haberse expuesto a toda la planta durante el embarazo. En general, las plantas contienen una gran cantidad de compuestos mayormente desconocidos. El aceite esencial de *Artemisia annua* L. contiene terpenos neurotóxicos [3]. La *artemisinina*, una sustancia presente en las plantas del género *Artemisia annua* L., se encuentra en grandes cantidades en *Artemisia annua* L., una especie conocida por una variedad de nombres, incluyendo dulce Annie, ajeno dulce, ajeno chino o qinghao [1,4]. La *artemisinina* es teratogénica en animales [1,5-7].

Hay algunos datos disponibles sobre los derivados semisintéticos de *artemisinina*: *artesunato*, *artemimol* y *artemeter* (que se usan como antipalúdicos) [5,6,8,9].

**Artesunato y artemimol: teratogénicos y embriotóxicos en animales.** Estudios con *artesunato* en varias especies de animales han demostrado de forma constante sus efectos

teratogénicos, incluyendo malformaciones esqueléticas y cardiovasculares (comunicación interventricular y malformaciones vasculares). El *artesunato* también puede causar pérdida embrionaria [5,6,10]. Estudios en ratas y monos demuestran que la embriotoxicidad es una consecuencia de la reducción del número de reticulocitos y eritroblastos embrionarios en circulación [5,10]. El *artemimol*, también conocido como dihidroartemisinina, es un metabolito de *artesunato* y tiene los mismos efectos, también en primates [5,10-12]. Se sabe que los derivados de la *artemisinina* provocan anemia hemolítica en adultos [13].

Los datos disponibles sobre sus efectos durante el embarazo provienen de 300 mujeres con paludismo que se expusieron a *artesunato* (solo o en combinación con otros medicamentos) durante el primer trimestre del embarazo. No se detectaron signos notables de teratogénesis. Sin embargo, se necesitarían más datos de casos similares para descartar la teratogénesis poco frecuente, pero grave [10].

El resumen europeo de las características del producto (RCP) de agosto de 2020 para Eurartesim —una asociación en dosis fijas que contiene *artemimol*, autorizada para tratar el paludismo por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones— desaconseja su uso durante el primer trimestre del embarazo, si hay otros antipalúdicos adecuados y eficaces disponibles [12].

La eficacia demostrada de *artesunato* por vía intravenosa y el hecho de que el paludismo grave por *P. falciparum* pone en riesgo la vida de la mujer embarazada se deben comparar con los datos de teratogénesis en animales y lo que no se sabe sobre los posibles efectos nocivos para los embriones humanos [8,14,15].

**Artemeter: embriotóxico y posiblemente teratogénico en animales.** En estudios con animales, *artemeter* causó alteraciones espermáticas y muerte embrionaria en dosis más bajas que las que se usan para el tratamiento en humanos. En ratas y conejos tuvo efectos teratogénicos (pequeño aumento de la incidencia de malformaciones esqueléticas y cardiovasculares) con dosis similares a las que se usan para el tratamiento en humanos [5,6,16]. *Artemeter* se metaboliza produciendo *artemimol*, que es teratogénico en animales [11].

En un metaanálisis de estudios observacionales que incluyeron aproximadamente a 500 mujeres embarazadas que fueron expuestas a la combinación antipalúdica en dosis fijas de *artemeter* + *lumefantrina* durante el primer trimestre del embarazo, la incidencia de abortos espontáneos, nacimientos sin vida o defectos de nacimiento no pareció mayor que la que se observa con la exposición a la *quinina* [16,17]. Sin embargo, los autores señalan que se habrían necesitado los datos del doble de embarazos expuestos a *artemeter* + *lumefantrina* durante el primer trimestre para detectar un incremento dos veces mayor del riesgo de malformaciones (con una proporción de una mujer expuesta frente a cuatro mujeres que no fueron expuestas, y una tasa basal de anomalías de 0,9%).

La conclusión del Centro de Referencia francés para Agentes Teratogénicos (CRAT) sobre este estudio es que “se ha publicado una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas expuestas a la combinación de *artemeter-lumefantrina* durante el primer trimestre de embarazo, y los datos son alentadores. Además, se

ha expuesto a muchos pacientes a derivados de *artemisinina*, uno de los cuales es *artemeter*, y en estos casos la evidencia también es alentadora” [18].

El RCP francés para Riamet —una asociación en dosis fijas de *artemeter* + *lumefantrina* autorizada para el tratamiento de paludismo por *P. falciparum* agudo sin complicaciones— advierte que no se recomienda su uso durante el primer trimestre del embarazo, excepto en situaciones en las que peligre la vida de la madre [16].

### Después del primer trimestre de embarazo y cerca del parto.

Durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, el feto se expone a los efectos adversos de la *artemisinina* o sus derivados, que incluyen: arritmias cardíacas (prolongación del intervalo QT), trastornos neurológicos y anemia hemolítica [9,13].

Los datos sobre los resultados de aproximadamente 3.000 mujeres embarazadas que tuvieron paludismo y se expusieron a derivados de la *artemisinina* durante el segundo o el tercer trimestre de embarazo no revelaron un incremento de muertes fetales, abortos o partos prematuros, comparado con su incidencia en la población en general [5,10,12,16]. En las conclusiones del CRAT, nada sugiere una posible toxicidad de *artemeter*, a pesar de las deficiencias de los estudios disponibles y de sus efectos adversos conocidos en adultos [18].

Los derivados de *artemisinina* pueden provocar trastornos neurológicos. Nuestra revisión bibliográfica identificó a aproximadamente 3.000 niños a los que se dio seguimiento hasta cumplir el año, pero no se detectaron señales de seguridad notorias [5].

**En la práctica: las mujeres que puedan estar o puedan quedar embarazadas deben evitar estas plantas.** Los datos sobre las consecuencias que el uso de las plantas del género *Artemisia* L. tiene para el feto son demasiado inciertos para arriesgarse a exponer a la mujer que puede estar o podría quedar embarazada, ya que no se han demostrado sus beneficios.

Los estudios sobre el uso de medicamentos para tratar el paludismo que contienen derivados de *artemisinina* han demostrado que aportan beneficios en algunas situaciones, pero se deben comparar frente a sus consecuencias para el feto.

A comienzos de 2021, la OMS desaconsejó el uso de derivados de *artemisinina* durante el primer trimestre del embarazo, pero no descartó su uso cuando la vida de la madre está en riesgo. Sin

embargo, la OMS considera que la *quinina*, la *cloroquina*, la *clindamicina*, y el *proguanil* son menos peligrosos. También recomendó que los derivados de *artemisinina* solo se usen durante el segundo y tercer trimestre cuando no existan otras opciones [15]. La prevención del paludismo es especialmente importante para las mujeres que podrían estar o podrían quedar embarazadas.

### Literature search up to 11 May 2021

1. TGA “Listed medicines containing Artemisia species. Safety advisory - potential risk during pregnancy” October 2020: 3 pages.
2. WHO “WHO monograph on good agricultural and collection practices (GACP) for *Artemisia annua* L.” 2006: 49 pages.
3. Bruneton J et al. “Principales plantes à lactones sesquiterpéniques”. In: “Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales” 5th ed., Lavoisier 2016: 933-938.
4. Prescrire Rédaction “Extraits de la plante *Artemisia annua*: allongements de l’intervalle QT de l’électrocardiogramme” *Rev Prescrire* 2021; **41** (448): 114-115.
5. “Reprotox”. reprotox.org accessed 21 January 2021.
6. “Shepard’s Catalog of Teratogenic Agents”. depts.washington.edu/terisdb accessed 8 December 2020.
7. “Sweet Annie”. In: “Natural Medicines Comprehensive Database”, Therapeutic Research Center, Stockton. www.naturaldatabase.com accessed 8 December 2020: 5 pages.
8. Prescrire Editorial Staff “Artesunate. The standard intravenous treatment for severe attacks of malaria” *Prescrire Int* 2014; **23** (154): 260.
9. Prescrire Editorial Staff “Artemether + lumefantrine. An alternative to atovaquone + proguanil” *Prescrire Int* 2008; **17** (94): 54-56.
10. HCSP “Place de l’artesunate injectable dans le traitement du paludisme grave de l’adulte et de l’enfant. Rapport du groupe de travail” 1 February 2013: 49 pages.
11. “Artemisinin derivatives”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 3 February 2021: 17 pages.
12. European Commission “SPC-Eurartesim” 28 August 2020: 60 pages.
13. Prescrire Editorial Staff “Antimalarials derived from artemisinin: delayed haemolytic anaemia” *Rev Prescrire* 2019; **28** (203): 98.
14. ANSM “ATU nominative. Protocole d’utilisation thérapeutique et de recueil d’informations. Malacef” November 2017: 42 pages.
15. WHO “WHO guidelines for malaria” 16 February 2021: 210 pages.
16. ANSM “RCP-Riamet” 9 December 2020: 11 pages.
17. Dellicour S et al. “First-trimester artemisinin derivatives and quinine treatments and the risk of adverse pregnancy outcomes in Africa and Asia: a meta-analysis of observational studies” *PLoS Med* 2017; online: 20 pages.
18. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes “Riamet-Coartem” (updated 28 February 2020). www.lecrat.fr: 2 pages.

## Novedades sobre el Covid

***Casirivimab* + *imdevimab* (Ronapreve) en la etapa inicial de la covid-19 sin signos de gravedad: puede ser útil para pacientes en alto riesgo de padecer covid-19 grave**

*Rev Prescrire* 2022; 31 (233): 14

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25 (2)

**Tags:** pandemia, anticuerpos monoclonales

En marzo de 2021, se autorizó en Francia —mediante un programa de acceso rápido— el uso de la combinación de *casirivimab* + *imdevimab* (Ronapreve) para el tratamiento de la

covid-19 en su etapa inicial sin signos de gravedad en algunos pacientes con riesgo alto de padecer la enfermedad grave. ¿Cuáles son los efectos conocidos de esta combinación de anticuerpos monoclonales en esta situación?

*Casirivimab* e *imdevimab* son anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína de punta del virus del Sars-CoV-2. A finales de septiembre de 2021, la OMS recomendó el uso de *casirivimab* + *imdevimab* (Ronapreve) en pacientes con covid-19 que inicialmente no presentaban signos de gravedad pero que tenían un riesgo alto de padecer la enfermedad grave y ser hospitalizados [1].

En marzo de 2021, la Agencia de Productos de Salud de Francia (ANSM, por sus siglas en inglés) autorizó el uso de esta combinación mediante un programa de acceso rápido. Los pacientes idóneos son los mayores de 12 años con covid-19 confirmado a través de una prueba RT-PCR, que reciben atención dentro de los cinco días desde la aparición de los síntomas y no muestran signos de gravedad, pero tienen un riesgo alto de padecer covid-19 grave. En este programa de acceso anticipado se tienen en cuenta los siguientes factores de riesgo de tener un caso grave de la enfermedad: inmunosupresión; estar recibiendo quimioterapia; infección por VIH mal controlada; obesidad; diabetes; insuficiencia cardíaca, respiratoria o renal crónica; hipertensión con complicaciones; trisomía 21; y edad avanzada (80 años o mayores). *Casirivimab* + *imdevimab* se administran por infusión intravenosa. Esta autorización solo permite su uso en hospitales [2].

A principios de octubre de 2021, ¿qué se sabe sobre los efectos de la combinación de *casirivimab* + *imdevimab* para tratar la covid-19 leve a moderada en pacientes con un riesgo alto de padecer covid-19 grave?

Este artículo no analiza los datos de evaluación de *casirivimab* + *imdevimab* en pacientes hospitalizados por covid-19 grave, ni los correspondientes a la prevención de la infección por Sars-CoV-2 en pacientes inmunocomprometidos.

**Resultados preliminares de un estudio, viciados por cambios considerables en el protocolo.** A principios de octubre, los datos disponibles de la evaluación de combinar *casirivimab* + *imdevimab* para tratar la covid-19 sin signos de gravedad se habían obtenido principalmente de dos ensayos clínicos, ejecutados por el mismo equipo; ya informamos los resultados de uno de estos en la edición de abril de 2021 (en francés). El estudio incluyó a 799 pacientes: aproximadamente el 40% de ellos no tenían factores de riesgo para padecer covid-19 grave. En ese momento, concluimos que la combinación tenía una eficacia incierta [3,4]. Desde nuestro análisis anterior, se han publicado los resultados preliminares detallados del otro estudio en un artículo revisado por pares [5].

Durante el estudio, se hicieron cambios considerables al protocolo: se dejó de incluir a pacientes sin factores de riesgo para padecer covid-19 grave; se dejaron de administrar dosis mayores a 1200 mg de *casirivimab* + 1200 mg de *imdevimab*; y se añadió a un grupo que recibiría 600 mg de cada anticuerpo. Los resultados disponibles a comienzos de octubre de 2021 corresponden a los de los adultos que se incluyeron antes de febrero 2021, en la mayoría de los casos después de que se implementaran los cambios descritos anteriormente. El estudio continuó después de esa fecha, sobre todo con niños y con mujeres embarazadas [5]. Los resultados se sometieron a un análisis complejo, que puede afectar la fortaleza de la evidencia.

**Menor riesgo de hospitalización durante el mes siguiente a la infusión intravenosa entre los pacientes con riesgo moderado de hospitalización.** Los datos disponibles de este estudio provienen de 2.696 adultos con covid-19 que inicialmente no tenían signos de covid-19 grave, pero tenían factores de riesgo para padecer la enfermedad grave. Los pacientes recibieron una infusión intravenosa única de 1200 mg de *casirivimab* + 1200 mg de *imdevimab* o placebo, en la modalidad de doble ciego. Se desconoce el grado de aplicabilidad de estos resultados a la variante Delta del Sars-CoV-2, ya que los datos de este estudio se reunieron antes de que se convirtiera en la variante dominante [5].

Los pacientes que se incluyeron en este estudio estaban infectados por Sars-CoV-2, confirmado con una prueba RT-PCR en los tres días anteriores a su inclusión en el estudio; habían presentado síntomas durante no más de siete días antes de ser aleatorizados y no tenían signos de covid-19 grave que requirieran hospitalización. Los factores de riesgo para covid-19 grave que se tuvieron en cuenta en este estudio fueron: mayores de 50 años (aproximadamente la mitad de los pacientes); obesidad (58%); cardiopatía (37%), incluyendo hipertensión; enfermedades pulmonares crónicas (16%); diabetes (15%); inmunosupresión (3%); enfermedades renales crónicas (1%); y enfermedades hepáticas crónicas (1%) [5].

La incidencia de un criterio de valoración que combina la hospitalización o la muerte dentro de los 29 días después de la infusión intravenosa fue más baja en el grupo *casirivimab* + *imdevimab*: 1,3% frente a 4,6% en el grupo placebo (una diferencia estadísticamente significativa). Esta diferencia se debe casi exclusivamente a la reducción de la incidencia de la hospitalización: 1,3% frente a 4,4%. Este ensayo clínico no ofreció suficientes datos para evaluar el efecto de *casirivimab* + *imdevimab* en la mortalidad: se informaron cuatro muertes, tres de las cuales ocurrieron en el grupo placebo. La mitad de los pacientes en el grupo *casirivimab* + *imdevimab* a los 10 días ya no tenían síntomas, frente a 14 días en el grupo placebo (una diferencia estadísticamente significativa) [5].

La baja tasa de hospitalización que se observó en el grupo placebo sugiere que los pacientes que se incluyeron en este estudio no tenían un riesgo especialmente alto de padecer covid-19 grave. Además, los resultados disponibles no incluyen un análisis del impacto de los diferentes factores de riesgo para la enfermedad grave, en especial la edad del paciente.

Los principales efectos adversos que se informaron con la combinación de *casirivimab* + *imdevimab* fueron reacciones relacionadas con la infusión intravenosa; algunas fueron graves, y ocurrieron en seis pacientes en el grupo tratado con la combinación de medicamentos, frente a cero en el grupo placebo [5].

Se estima que tanto el *casirivimab* como *imdevimab* tienen una semivida plasmática promedio de más de 25 días [6].

**En la práctica, posiblemente reduce el riesgo de hospitalización en algunos pacientes con riesgo alto de padecer covid-19 grave.** Se han divulgado más datos de la evaluación de *casirivimab* + *imdevimab* para el tratamiento de covid-19 moderado en pacientes con riesgo alto de padecer

enfermedad grave entre nuestra revisión y principios de octubre de 2021. En estos casos, según los resultados posiblemente viciados de un ensayo clínico con aproximadamente 2.700 pacientes, la combinación de *casirivimab* + *imdevimab* parece ser más efectiva que el placebo para reducir la incidencia de la hospitalización, sin que haya demostrado tener un efecto en la mortalidad. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que se incluyeron en el estudio tenían un riesgo moderadamente alto de hospitalización. Con los análisis realizados no es posible determinar qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de este tratamiento. Se desconoce la eficacia de esta combinación contra la variante Delta, la variante dominante desde el verano de 2021.

La lista de situaciones clínicas que la Agencia de Productos de Salud de Francia consideró aptas para el acceso rápido a *casirivimab* + *imdevimab* para tratar el covid-19 en su etapa inicial se basa en otros estudios sobre los factores de riesgo para padecer covid-19 grave [7]. Con los datos comparativos disponibles sobre esta combinación, no es posible establecer si es más o menos efectiva para pacientes con un riesgo muy alto de padecer covid-19 grave, ni si sus efectos adversos son más o menos graves que en los pacientes que se incluyeron en este

estudio. Sin embargo, su uso parece razonable en pacientes con riesgo alto de padecer la enfermedad más grave, sobre todo si tienen varios factores de riesgo o una inmunidad muy reducida.

## Referencias

1. WHO "Therapeutics and COVID-19: living guideline" 24 September 2021: 71 pages.
2. ANSM "Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Casirivimab et imdevimab" August 2021: 15 pages.
3. Prescrire Rédaction "Maladie covid-19 débutante sans signe de gravité chez des patients à risque d'aggravation: début avril 2021, efficacité ne ase incertaine des associations d'anticorps dirigés contre la protéine S du Sars-CoV-2 (*bamlanivimab* + *étésévimab*, *casirivimab* + *imdevimab*)", "Dans l'actualité", 9 April 2021, [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org).
4. Weinreich DM et al. "REGEN-COV antibody cocktail in outpatients with covid-19" [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org) accessed 6 October 2021: 33 pages.
5. Weinreich DM et al. "REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with covid-19" *N Engl J Med* 2021; online: 12 pages + supplementary appendix: 51 pages.
6. ANSM «S-casirivimab et imdevimab» 1 September 2021: 37 pages.
7. Prescrire Rédaction "covid-19 grave. Surtout ne pas d'âge avancé ou d'affection chronique" *Rev Prescrire* 2021; 41 (456): 772.

## La dexametasona después del alta ¿Ayuda a los pacientes con covid?

(Does post-discharge dexamethasone help covid patients?)

Zaina Hamza

Medpage, 9 de marzo de 2022

<https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/97582>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)

**Tags: corticoides, pandemia, dexametasona en pacientes ambulatorios, readmisión hospitalaria**

Según un estudio retrospectivo, en los pacientes con covid-19 que recibieron menos de 10 días de dexametasona durante su estancia hospitalaria, la administración de dosis adicionales tras el alta no se asoció a una disminución de las tasas de mortalidad o de los reingresos.

Entre más de 1.100 pacientes tratados a principios de la pandemia, la ponderación de probabilidad inversa del tratamiento mostró tasas similares para el resultado compuesto -reingresos por todas las causas o mortalidad dentro de los 14 días posteriores al alta- para los que recibieron un ciclo de 6 mg diarios de dexametasona después del alta y los que no lo hicieron: un 9,1% frente a un 11,4%, respectivamente (odds ratio ajustado [aOR] 0,87, IC del 95%: 0,58-1,30), informaron el doctor Cheng-Wei Huang, del Centro Médico Kaiser Permanente de Los Ángeles, y sus colegas.

En cuanto a la mortalidad, el 0,9% de los que recibieron las dosis adicionales murieron en un plazo de 14 días, frente al 0,8% de los que no las recibieron, según los resultados publicados en JAMA Network Open [1].

Un análisis de sensibilidad en el que se consideraron los pacientes tratados durante exactamente 10 días durante su estancia hospitalaria mostró un resultado similar para el resultado compuesto, y los análisis exploratorios de diferentes subgrupos

no revelaron que las dosis adicionales de corticosteroides aportaran ningún beneficio significativo:

- 1 a 3 días de dexametasona en el hospital: aOR 0,71 (IC del 95%: 0,43-1,16)
- De 4 a 9 días de dexametasona en el hospital: aOR 1,01 (IC del 95%: 0,48-2,12)
- Solo requiere el aire del ambiente en el momento de recibir el alta: aOR 0,91 (IC del 95%: 0,53-1,59)
- Necesidad de oxígeno suplementario al recibir el alta: aOR 0,76 (IC del 95%: 0,42-1,37)
- ≤10 días de duración de la enfermedad al recibir el alta: aOR 0,81 (IC del 95%: 0,49-1,33)
- >10 días de duración de la enfermedad al recibir el alta: aOR 0,94 (IC del 95%: 0,48-1,86)

"Nuestros hallazgos sugieren que la dexametasona, a falta de otras indicaciones, no debería prescribirse de forma rutinaria después del alta para tratar a pacientes con covid-19", concluyó el grupo de Huang. "Aunque nuestro estudio se realizó al principio de la pandemia, nuestros hallazgos siguen siendo relevantes en la práctica actual, especialmente porque los corticosteroides se han convertido en una terapia fundamental para la covid-19".

El ensayo RECOVERY del Reino Unido demostró que la administración de dexametasona durante un máximo de 10 días en pacientes hospitalizados por covid-19 reduce la mortalidad. Sin embargo, el grupo de Huang señaló que su beneficio potencial más allá del alta no está claro.

Para su estudio, los investigadores examinaron los datos de las historias clínicas electrónicas de 1.164 pacientes que fueron hospitalizados por covid-19, confirmado por el laboratorio y que recibieron dexametasona durante su estancia en uno de los 15 centros médicos de Kaiser Permanente en el Sur de California entre el 1 de mayo y el 30 de septiembre de 2020. La mediana de la duración del tratamiento con dexametasona fue de 4 días durante la estadía hospitalaria. Los códigos ICD-10 identificaron las hospitalizaciones índice, y se excluyó a los pacientes dados de alta y referidos a otros centros, o a un hospicio o en contra del consejo médico.

Entre ellos, 692 recibieron dexametasona tras el alta (definida como una prescripción de 6 mg al día) y 472 no. La mayoría de los pacientes eran hispanos (71%), la edad media era de 55 años y el 58% eran hombres. El índice de volumen corporal medio era de 31, y casi dos tercios tenían tres o menos comorbilidades de Elixhauser.

#### Referencia

- Huang C, Yu AS, Song H, et al. Association Between Dexamethasone Treatment After Hospital Discharge for Patients With COVID-19 Infection and Rates of Hospital Readmission and Mortality. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e221455. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.1455

### Eficacia del tratamiento con ivermectina en la progresión del covid-19 leve a moderado en población adulta con comorbilidades: El ensayo clínico aleatorio I-TECH. (*Efficacy of Ivermectin treatment on disease progression among adults with mild to moderate covid-19 and comorbidities: The I-TECH randomized clinical trial*)

Lim SCL, Hor CP, Tay KH, et al.

*JAMA Intern Med*. 2022;182(4):426–435. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0189

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags:** antiparasitario, pandemia, covid grave, Malasia

#### Puntos clave

**Pregunta:** Añadir ivermectina, un antiparasitario barato y ampliamente disponible, al tratamiento estándar ¿reduce el riesgo de enfermedad grave en pacientes con covid-19 y comorbilidades?

**Resultados.** En este ensayo clínico aleatorio, de etiqueta abierta, realizado en Malasia, en el que se inscribieron pacientes de alto riesgo con covid-19, la adición de 5 días de tratamiento con ivermectina oral durante la primera semana de la enfermedad al tratamiento estándar no redujo el riesgo de desarrollar una enfermedad grave en comparación con el tratamiento estándar solo.

**Significado.** Los resultados del estudio no apoyan el uso de la ivermectina en los pacientes con covid-19.

#### Resumen

**Importancia.** La ivermectina, un antiparasitario barato y ampliamente disponible, se prescribe para tratar la covid-19. Se necesitan datos basados en la evidencia para saber si se debe recomendar o no el uso de la ivermectina.

**Objetivo.** Determinar la eficacia de la ivermectina para prevenir la progresión de los pacientes de alto riesgo con covid-19 a enfermedad grave

**Diseño, entorno y participantes.** El estudio Ivermectin Treatment Efficacy in covid-19 High-Risk Patients (I-TECH) fue un ensayo clínico aleatorio, abierto, realizado en 20 hospitales públicos y un centro de cuarentena para pacientes covid-19 de Malasia, entre el 31 de mayo y el 25 de octubre de 2021. El estudio inscribió a pacientes de 50 años o más con covid-19 confirmado por laboratorio, de leve a moderado y con comorbilidades, durante la primera semana en que presentaron síntomas.

**Intervenciones.** Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir ivermectina oral, 0,4 mg/kg de peso al día, durante 5 días, más el tratamiento estándar (n = 241) o el tratamiento estándar solo (n = 249). La atención estándar consistió en el tratamiento sintomático y en la supervisión de los signos de deterioro temprano, y se basó en los hallazgos clínicos, los resultados de las pruebas de laboratorio y las imágenes de tórax.

**Medidas y resultados principales.** El resultado primario fue la proporción de pacientes que evolucionaron hacia una enfermedad grave, definida como la fase hipóxica que requiere oxígeno suplementario para mantener una saturación de oxígeno por oximetría de pulso de 95% o superior. Los resultados secundarios del ensayo incluyeron las tasas de ventilación mecánica, ingreso en la unidad de cuidados intensivos, mortalidad intrahospitalaria a los 28 días y eventos adversos.

**Resultados.** Entre los 490 pacientes incluidos en el análisis primario (edad media [DE], 62,5 [8,7] años; 267 mujeres [54,5%]), 52 de 241 pacientes (21,6%) en el grupo que recibió la ivermectina y 43 de 249 pacientes (17,3%) en el grupo control evolucionaron hacia una enfermedad grave (riesgo relativo [RR], 1,25; IC del 95%, 0,87-1,80; p = 0,25). Para todos los resultados secundarios preespecificados, no hubo diferencias significativas entre los grupos. Se requirió ventilación mecánica: 4 (1,7%) frente a 10 (4,0%) (RR, 0,41; IC del 95%, 0,13-1,30; p = 0,17), ingreso en la unidad de cuidados intensivos: 6 (2,4%) frente a 8 (3,2%) (RR, 0,78; IC del 95%, 0,27-2,20; p = 0,79), y muerte intrahospitalaria a los 28 días: 3 (1,2%) frente a 10 (4,0%) (RR, 0,31; IC del 95%, 0,09-1,11; p = 0,09). El acontecimiento adverso más frecuente fue la diarrea (14 [5,8%] en el grupo de ivermectina y 4 [1,6%] en el grupo control).

**Conclusiones y relevancia.** En este ensayo clínico aleatorizado de pacientes de alto riesgo con covid-19 leve a moderado, el tratamiento con ivermectina durante la fase inicial de la enfermedad no evitó su progresión a enfermedad grave. Los resultados del estudio no apoyan el uso de la ivermectina en los pacientes con covid-19.

**Efecto del tratamiento temprano con ivermectina en pacientes con covid-19.***(Effect of early treatment with ivermectin among patients with covid-19).*

Reis G, Silva EASM, Silva DCM et al.

*N Engl J Med.* 2022 Mar 30;NEJMoa2115869. doi: 10.1056/NEJMoa2115869.<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115869>*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)***Tags: pandemia, antiparasitario, prevenir la hospitalización****Antecedentes**

La eficacia de la ivermectina para prevenir la hospitalización o la observación prolongada en la sala de emergencia de pacientes ambulatorios con covid-19, la enfermedad causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2), no está clara.

**Métodos**

Se llevó a cabo un ensayo de plataforma adaptable, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que participaron adultos sintomáticos con SARS-CoV-2 reclutados en 12 clínicas de salud pública de Brasil. Los pacientes con síntomas de covid-19 durante un máximo de 7 días y con al menos un factor de riesgo de progresión de la enfermedad fueron asignados aleatoriamente a recibir ivermectina (400 µg por kilo de peso) una vez al día, durante 3 días o placebo. (El ensayo también incluyó otras intervenciones que no se informan aquí). El resultado compuesto primario fue la hospitalización por covid-19 durante los 28 días posteriores a la aleatorización o una visita al servicio de urgencias por empeoramiento clínico de covid-19 (definido como que el participante permaneció en observación durante >6 horas) en algún momento durante los 28 días posteriores a la aleatorización.

**Resultados**

Un total de 3.515 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir ivermectina (679 pacientes), placebo (679) u otra intervención (2.157). En general, 100 pacientes (14,7%) del grupo ivermectina tuvieron un evento incluido en el resultado primario, en comparación con 111 (16,3%) del grupo de placebo (riesgo relativo, 0,90; intervalo de credibilidad bayesiana del 95%, 0,70 a 1,16). De los 211 eventos incluidos en el resultado primario, 171 (81,0%) fueron ingresos hospitalarios. Un análisis por intención de tratar modificado que incluyó sólo a los pacientes que recibieron al menos una dosis de ivermectina o placebo (riesgo relativo, 0,89; intervalo de credibilidad bayesiana del 95%, 0,69 a 1,15) y en un análisis por protocolo que incluyó sólo a los pacientes que informaron una adherencia del 100% al régimen asignado (riesgo relativo, 0,94; intervalo de credibilidad bayesiana del 95%, 0,67 a 1,35) produjeron resultados similares al análisis primario. El uso de ivermectina no tuvo un impacto en los resultados secundarios o en los eventos adversos.

**Conclusiones**

El tratamiento de los pacientes ambulatorios con diagnóstico temprano de covid-19 con ivermectina no disminuyó la incidencia de ingresos hospitalarios por progresión de covid-19 o de las observaciones prolongadas en el servicio de urgencias.

**Molnupiravir. Advertencia sobre el molnupiravir a pesar de la luz verde de las agencias reguladoras de medicamentos***(Warning for molnupiravir despite green-light from drug regulators)*

Maryanne Demasi, 27 de marzo de 2022

<https://maryannedemasi.com/publications/f/warning-for-molnupiravir-despite-green-light-from-drug-regulators>*Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)*

**Tags: Lagevrio, MOVE-OUT, reducir hospitalización, disminuir mortalidad, Ridgeback Biotherapeutics, Merck, MSD, agencias reguladoras, comercialización indebida, desempeño agencias reguladoras, balance riesgo-beneficio, MOVE-IN, cierre prematuro de ensayo clínico**

El pasado mes de octubre, investigué la euforia alrededor de un nuevo fármaco antiviral llamado molnupiravir (marca Lagevrio), desarrollado por Ridgeback Biotherapeutics y Merck Sharp & Dohme (MSD) [1].

Se decía que iba a ser el próximo fármaco revolucionario, la primera píldora oral autorizada para el tratamiento del covid-19. Pero ahora, nuevos datos sugieren que la empresa farmacéutica exageró los beneficios y restó importancia a los daños.

En aquel momento, sólo se contaba con los "datos provisionales" de un ensayo de fase III denominado MOVE-OUT. Un comunicado de prensa de MSD [2] afirmaba que el fármaco podía reducir las hospitalizaciones y la muerte en las personas con covid 19 leve a moderado en un 50%.

A pesar de la escasez de datos, el fabricante consiguió cerrar lucrativos acuerdos con los principales gobiernos internacionales a la espera de recibir la aprobación de las agencias reguladoras de medicamentos.

El organismo regulador del Reino Unido fue el primero en conceder el "permiso condicional de comercialización" para el molnupiravir, y el Secretario de Salud, Sajid Javid, se jactó públicamente de que era un "día histórico" para su país [3], y de que el medicamento "cambiaría la práctica médica" y "sería revolucionario".

Todo esto fue antes de que se concluyera el ensayo. Durante las semanas siguientes, las agencias reguladoras de medicamentos de EE UU, Japón y Australia [4-6] dieron su visto bueno cuando ya había finalizado el ensayo de fase III.

En Australia, por ejemplo, los médicos de cabecera pueden recetar molnupiravir a los adultos seropositivos con alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave [7], y su coste está subvencionado en gran medida por el gobierno.

Pero no todo el mundo está entusiasmado con el medicamento. Francia canceló su pedido [8] y ahora hay informes de que Merck está luchando por conseguir la aprobación en Europa y Canadá, porque los datos son "problemáticos", según personas familiarizadas con el proceso.

A medida que surgen más datos, algunos expertos advierten contra el uso de molnupiravir, citando las preocupaciones sobre el valor clínico del medicamento y su seguridad.

#### **Datos erróneos en los ensayos**

Una editorial de James Brophy, profesor de medicina y epidemiología de la Universidad McGill, publicada en el BMJ [9] afirma que la decisión de autorizar el fármaco fue "prematura".

El ensayo inicial de fase III MOVE-OUT se cerró antes de tiempo.

"Existen pruebas fehacientes de que los ensayos que se cierran prematuramente tienen más probabilidades de sobreestimar el tamaño del efecto que los ensayos que siguen el calendario establecido", escribió Brophy.

Además, ninguno de los participantes en el ensayo estaba vacunado y fueron reclutados cuando la variante delta era dominante, lo que pone en duda la generalización de los resultados, ahora que un gran porcentaje de la población está vacunada y la variante dominante es ómicron.

El profesor Brophy dijo: "No se sabe si los beneficios reportados se mantendrán en diferentes poblaciones con diferentes variantes, tratamientos auxiliares y sistemas de salud".

De hecho, un ensayo realizado en el Reino Unido por la Universidad de Oxford [10], que está reclutando a personas vacunadas durante la ola ómicron, sugiere que el beneficio clínico del molnupiravir podría ser mucho menor cuando se prueba en estas condiciones más relevantes.

Además, dos estudios posteriores sobre el molnupiravir [11, 12] informaron de que "no hubo beneficio clínico ni en pacientes ambulatorios ni en pacientes hospitalizados con covid-19".

Teniendo en cuenta el exorbitante coste del molnupiravir (US\$712 por tratamiento de 5 días), el profesor Brophy afirmó que la autorización del molnupiravir se quedó "muy lejos" de los elevados estándares requeridos para una emergencia pública mundial con recursos sanitarios limitados.

"Nos merecemos y debemos exigir algo más", añadió.

Y aunque los datos provisionales provocaron un frenesí mediático mundial en octubre del año pasado, la reducción del 50% de las hospitalizaciones y las muertes que figuraba en el comunicado de prensa resultó ser sólo del 30% cuando se completó y publicó el estudio, y la reducción era "apenas significativa", según los investigadores de Med Check [13].

"La eficacia del molnupiravir en el covid-19 no ha quedado demostrada", escribieron los autores, que expresaron su

preocupación por los problemas de los ensayos tras revisar los datos disponibles.

Por ejemplo, en el ensayo MOVE-IN, que estudió a pacientes hospitalizados con covid-19 hospitalizados, la gravedad inicial de los pacientes no era la misma en ambos grupos: se asignaron pacientes menos graves al grupo de molnupiravir que al grupo placebo.

"A pesar de este grave sesgo a favor del grupo tratado con molnupiravir, se registró un aumento no significativo de muertes en el grupo molnupiravir (13/218=6,0%) en comparación con el grupo de placebo (2/75=2,7%), (p=0,105)", escribieron.

Los investigadores sugirieron que, si se ajustaba el desequilibrio inicial que favorecía al grupo de molnupiravir, la tasa de mortalidad en el grupo de molnupiravir podría alcanzar la significancia estadística. Por este motivo, pidieron un nuevo análisis de los informes de los ensayos clínicos.

#### **Seguridad cuestionable**

El perfil de seguridad de molnupiravir también sigue siendo incierto, ya que el ensayo no tenía la potencia suficiente y no pudo detectar daños clínicamente importantes. El fármaco actúa provocando mutaciones (mutagénico).

"El molnupiravir... provoca mutaciones no sólo en los genes virales para evitar su proliferación, sino que también puede suprimir la división celular humana", escribieron los autores en Med Check. "Lo que más preocupa es la toxicidad en la médula ósea, porque se observó una mielosupresión irreversible (daño total de las células sanguíneas) en [animales]".

Por este motivo, la OMS afirma [14] que los profesionales de la salud no deben recetar molnupiravir a los niños ni a las personas embarazadas o en periodo de lactancia, ya que no hay suficientes datos de seguridad sobre los efectos del fármaco.

La actividad mutagénica del molnupiravir, en teoría, también podría favorecer la aparición de otras variantes del SARS-CoV-2.

Recientemente, el Consejo Indio de Investigación Médica rechazó por unanimidad la inclusión del molnupiravir en las guías de tratamiento del coronavirus [15], afirmando que tiene ciertos riesgos que justifican la precaución y que "los daños conocidos y desconocidos superan con creces sus supuestos beneficios".

#### **Reflexiones...**

Las agencias reguladoras de medicamentos tienen la misión de garantizar que los nuevos medicamentos sean seguros y eficaces para el público, pero la decisión de autorizar el uso del molnupiravir tiene a muchos científicos cuestionando la competencia e independencia de estos organismos.

Los reguladores han asegurado que la decisión de autorizar el medicamento se produce tras una "rigurosa revisión de su seguridad, calidad y eficacia".

Pero eso es también lo que dijeron sobre el Tamiflu, y tuvieron que pasar años para exponer la inutilidad del medicamento

mientras costaba miles de millones de dólares de los contribuyentes. ¿Cuántos fracasos normativos tolerará el público antes de que cambie algo?

## Referencias

- Demasi MA. Could the new COVID pill become the next Tamiflu saga? 8 de octubre de 2021. <https://maryannedemasi.com/publications/f/could-the-new-covid-pill-molnupiravir-be-another-tamiflu-saga>
- Merck. Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study. Comunicado de Prensa, 1 de octubre de 2021 <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>
- MHRA. First oral antiviral for COVID-19, Lagevrio (molnupiravir), approved by MHRA, 4 de noviembre de 2021 <https://www.gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra>
- NIH. Molnupavir, 24 de febrero de 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/molnupiravir/>
- The Asahi Shimbun. Japan health panel approves Merck's oral COVID-19 treatment, 25 de diciembre de 2021 <https://www.asahi.com/ajw/articles/14510312>
- Australian Government. Department of Health TGA provisionally approves Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Ltd's oral COVID-19 treatment, LAGEVRIO (molnupiravir) 5 de abril de 2022 <https://www.tga.gov.au/tga-provisionally-approves-merck-sharp-dohme-australia-pty-ltds-oral-covid-19-treatment-lagevrio-molnupiravir>
- Tsirtsakis A First COVID-19 antiviral receives PBS funding. News GP, 1 de marzo de 2022. <https://www.1.racgp.org.au/newsgp/clinical/first-covid-19-antiviral-receives-pbs-funding>
- Spencer M, Parodi E. France cancels order for Merck's COVID-19 antiviral drug. Reuters, 22 de diciembre de 2022 <https://www.reuters.com/world/europe/france-cancels-order-mercks-covid-19-antiviral-drug-2021-12-22/>
- Brophy J M. Molnupiravir's authorisation was premature BMJ 2022; 376 :o443 doi:10.1136/bmj.o443
- Panoramic Trial. <https://www.panoramictrial.org/>
- Caraco Y, Crofoot GE, Moncada PA et al. Phase 2/3 Trial of Molnupiravir for Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Adults NEJM Evid 2021; 1 (2) DOI:https://doi.org/10.1056/EVIDoA2100043
- Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, et al. Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with Covid-19. NEJM Evid. 2021. <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2100044>.
- Medcheck. Doubts about the efficacy of molnupavir. Abril 2022; 8(3) <https://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check%20Tip-23-2022-04.pdf>
- WHO. WHO updates treatment guidelines to include molnupavir. WHO, 3 de marzo de 2022 <https://www.who.int/news/item/03-03-2022-molnupiravir>
- PTI. ICMR experts reject inclusion of Molnupiravir in COVID-19 treatment guidelines for fourth time citing safety concerns. Business Insider India, 13 de enero de 2022 <https://www.businessinsider.in/science/health/news/icmr-experts-reject-inclusion-of-molnupiravir-in-covid-19-treatment-guidelines-for-fourth-time-citing-safety-concerns/articleshow/88867442.cms>
- MHRA. First oral antiviral for COVID-19, Lagevrio (molnupiravir), approved by MHRA. 4 de noviembre de 2021 <https://www.gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra>

## Remdesivir para el tratamiento de pacientes hospitalizados con covid-19: resultados finales del ensayo aleatorio, controlado y abierto DisCoVeRy (Remdesivir for the treatment of hospitalised patients with covid-19: final results from the DisCoVeRy randomised, controlled, open-label trial)

Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M et al.

medRxiv 2022.03.30.22273206; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.30.22273206>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)

**Tags:** antiviral, pandemia, Europa, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, IFN-β-1a, hidroxycloquina

**Antecedentes.** La eficacia antiviral de remdesivir sigue siendo controvertida. Nuestro objetivo es evaluar su eficacia clínica en pacientes hospitalizados con covid-19, con indicación de oxígeno y/o soporte ventilatorio. Tras la publicación de los resultados preliminares, presentamos los resultados definitivos una vez finalizada la monitorización de los datos.

**Métodos.** En este ensayo europeo multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, aleatorizado y controlado (DisCoVeRy, NCT04315948; EudraCT2020-000936-23), los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir el tratamiento habitual estándar solo o en combinación con remdesivir, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir e IFN-β-1a, o hidroxycloquina. Los pacientes adultos hospitalizados con covid-19 eran elegibles si había evidencia clínica de neumonía hipoxémica o requerían suplemento de oxígeno.

Los criterios de exclusión incluyeron la elevación de las enzimas hepáticas, la enfermedad renal crónica grave, cualquier

contraindicación a alguno de los tratamientos en estudio o su uso durante los 29 días previos a la aleatorización, o el uso de ribavirina, así como el embarazo o la lactancia. A continuación, informamos los resultados de remdesivir + tratamiento estándar frente al tratamiento estándar solo.

El remdesivir se administró en forma de infusión en dosis de 200 mg el primer día, seguida de infusiones de 100 mg una vez al día durante un máximo de 9 días, para una duración total máxima de 10 días. Se podía suspender después de 5 días si el participante era dado de alta. La asignación del tratamiento se realizó mediante una aleatorización en bloque utilizando la web y estratificada según la gravedad de la enfermedad y la región administrativa europea. El resultado primario fue el estado clínico el día 15, medido con la escala ordinal de 7 puntos de la OMS, y se analizó según intención de tratar.

**Resultados.** Entre el 22 de marzo de 2020 y el 21 de enero de 2021, se asignaron 857 participantes al azar a uno de los dos brazos, en 5 países europeos y 843 participantes se incluyeron en la evaluación de remdesivir (control, n=423; remdesivir, n=420).

El día 15, la distribución de la escala ordinal de la OMS fue la siguiente en los grupos tratados con remdesivir y en los grupos control, respectivamente:

- No hospitalizado, sin limitaciones en las actividades: 62/420 (14,8%) y 72/423 (17,0%);
- No hospitalizado, limitación de actividades: 126/420 (30%) y 135/423 (31,9%);
- Hospitalizados, sin necesidad de oxígeno suplementario: 56/420 (13,3%) y 31/423 (7,3%);
- Hospitalizados, con necesidad de oxígeno suplementario: 75/420 (17,9%) y 65/423 (15,4%);
- Hospitalizados, con ventilación no invasiva o dispositivos de oxígeno de alto flujo: 16/420 (3,8%) y 16/423 (3,8%);

- Hospitalizados, con ventilación mecánica invasiva o ECMO: 64/420 (15,2%) y 80/423 (18,9%);
- Muerte: 21/420 (5%) y 24/423 (5,7%).

La diferencia entre los grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa (OR para remdesivir, 1,02; IC del 95%, 0,62 a 1,70; P=0,93). No hubo diferencias significativas en la aparición de acontecimientos adversos graves entre los grupos de tratamiento (remdesivir, n=147/410, 35,9%, frente al control, n=138/423, 32,6%, p=0,29).

**Interpretación.** El uso de remdesivir para el tratamiento de pacientes hospitalizados con covid-19 no se asoció con una mejoría clínica en el día 15.

### La vacuna covid de una sola dosis de J&J es silenciosamente eficaz durante la oleada del Delta

*(One-Dose J&J covid vaccine quietly effective throughout delta surge)*

Molly Walker

MedPage Today March 17, 2022

<https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19vaccine/97722>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)

**Tags: Johnson & Johnson, Janssen, pandemia, eficacia de las vacunas covid, variante Delta, persistencia de la protección de la vacuna covid**

Los investigadores descubrieron que la eficacia de una sola dosis de la vacuna covid-19 de Johnson & Johnson se mantuvo notablemente estable para prevenir la enfermedad sintomática y las hospitalizaciones, incluso durante las épocas en que la variante Delta predominaba en EE UU.

**NOTA DE SALUD Y FÁRMACOS:** Cada día es más importante identificar la posible influencia que pueden ejercer las empresas farmacéuticas innovadoras en los investigadores. El claro conflicto de interés que existe cuando empresas llevan a cabo los ensayos clínicos de sus propios productos o pagan a CROs para que implementen los ensayos o evalúen su eficacia generan dudas sobre los resultados que se obtienen. En juego hay muchos miles de millones de dólares. Por eso lo primero que deben hacer los lectores es identificar la afiliación de los autores.

Esta noticia de MedPage es un resumen de un estudio publicado en JAMA Open Network (Durability of the Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine in the Prevention of COVID-19 Infections and Hospitalizations in the US Before and During the Delta Variant Surge

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2790204>.

JAMA Netw Open. 2022;5(3):e222959.

doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.2959

Sus autores y afiliaciones son: Jennifer M. Polinski, ScD, MPH, MSc<sup>1</sup>; Andrew R. Weckstein, BA<sup>1</sup>; Michael Batech, DrPH<sup>1</sup>; Carly Kabelac, BS<sup>1</sup>; Tripti Kamath, PhD<sup>2</sup>; Raymond Harvey, MPH<sup>2</sup>; Sid Jain, BS<sup>2</sup>; Jeremy A. Rassen, ScD<sup>1</sup>; Najat Khan, PhD<sup>2</sup>; Sebastian Schneeweiss, MD, ScD<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Science, Aetion Inc, New York, New York, <sup>2</sup>Janssen Research and Development Data Science, Spring House, Pennsylvania <sup>3</sup>Division of Pharmacoepidemiology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Como se puede ver cinco de los autores son de la CRO Aetion, que asumimos ha sido contratada por Janssen, subsidiaria de Johnson & Johnson, para hacer este estudio. Janssen fue responsable de realizar los ensayos clínicos de la vacuna de J & J. Cinco de los autores son empleados de Aetion, cuatro de Janssen, y Dr. Schneeweiss, el autor principal, trabaja también para Aetion y para el Hospital de Mujeres Brigham que es uno de los hospitales afiliados a la Facultad de Medicina de Harvard.

El 5 de mayo de 2022 limitó el uso autorizado de la Vacuna covid-19 de Janssen a las personas de 18 años o más para las que otras vacunas covid-19 autorizadas o aprobadas no son accesibles o clínicamente apropiadas,

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-janssen-covid-19-vaccine-certain-individuals>

La eficacia de la vacuna fue del 74% (IC del 95%: 71-77) para prevenir la enfermedad sintomática y del 81% (IC del 95%: 75-86) para prevenir la hospitalización en los estados con alta incidencia de la variante Delta, entre junio y agosto de 2021, informaron el Dr. Sebastian Schneeweiss, del Hospital Brigham and Women's de Boston, y sus colegas.

Además, la eficacia se mantuvo estable durante 180 días después de la vacunación, escribieron los autores en JAMA Network Open.

La vacuna de una sola dosis de Johnson & Johnson ha sido el hijastro pelirrojo de la familia de vacunas covid. Su uso se suspendió en abril de 2021 debido a los casos de trombosis y

síndrome de trombocitopenia (TTS), un evento adverso poco frecuente pero mortal asociado a la vacuna. La pausa se levantó 10 días después, y la vacuna se volvió a recomendar. En noviembre de 2021, se recomendó una segunda dosis de la vacuna de Johnson & Johnson a los dos meses de la primera dosis.

Pero en diciembre de 2021, el CDC había visto suficiente. Con 54 casos de TTS y nueve muertes, y sin un patrón claro sobre qué pacientes eran afectados, la agencia recomendó preferentemente las vacunas de ARNm de Pfizer y Moderna sobre la vacuna de Johnson & Johnson. No llegaron a recomendar que no se usara la vacuna, ya que algunas poblaciones podrían optar por una vacuna de una sola dosis a pesar de los riesgos.

En medio de la preocupación por la disminución de la inmunidad de las vacunas de ARNm, la vacuna de Johnson & Johnson pasó, en gran medida, desapercibida. Poco a poco, han empezado a aparecer datos demostrando que, aunque su eficacia inicial era menor, la protección que confiere la vacuna de Johnson & Johnson podría ser más duradera. Sin embargo, estos estudios eran más pequeños y se realizaron antes de que surgiera la variante Delta, dijo el grupo de Schneeweiss.

Los investigadores analizaron los datos de las facturas de los seguros de salud de EE UU emitidas entre marzo de 2020 y agosto de 2021. Los adultos de 18 años o más que recibieron una dosis única de la vacuna Johnson & Johnson entre el 1 de marzo de 2020 y el 17 de agosto de 2021 fueron emparejados por ubicación, edad – con un rango de 4 años-, sexo y puntuación de comorbilidad, con hasta 10 controles no vacunados. Los datos de

un año previo se utilizaron para evaluar la utilización de los servicios médicos.

Se monitoreó a todos los participantes a partir de los 14 días posteriores a la entrada en la cohorte hasta la aparición de un resultado, la recepción de cualquier vacuna covid, la muerte o el final del periodo de estudio.

En total, se emparejaron 422.034 individuos vacunados, con 1.645.397 controles no vacunados. La edad media de ambos grupos era de unos 55 años, y el 56% eran mujeres. Sólo el 17% de los controles no vacunados se habían vacunado al final del periodo de estudio.

A lo largo del estudio, la eficacia de la vacuna contra el covid sintomático y registrado, fue del 76% (IC del 95%: 75-77) y contra la hospitalización relacionada con covid del 81% (IC del 95%: 78-82). No es de extrañar que la eficacia fuera mayor entre los adultos menores de 65 años frente a los mayores de 65 (78% frente a 72%, respectivamente), y entre los individuos no inmunodeprimidos frente a los inmunodeprimidos (77% frente a 64%).

En particular, el equipo de Schneeweiss observó "una eficacia sostenida y estable de la vacuna... hasta un máximo de 183 días después de la vacunación" tanto en la cohorte nacional como en los estados con una alta incidencia de la variante delta.

"Un análisis por meses calendario, desde marzo hasta agosto de 2021, no mostró ninguna variación significativa en la efectividad de la vacuna a lo largo del tiempo, ni antes ni durante el aumento de la variante delta", escribieron.

## Entrevistas

### La médica que revela el lado oculto de la farmacia: "La homeopatía es una estafa permitida"

María P. Bonmatí

*El Español*, 3 de abril de 2022

[https://www.elespanol.com/ciencia/salud/20220403/medica-revela-oculto-farmacia-homeopatia-estafa-permitida/661184244\\_0.html](https://www.elespanol.com/ciencia/salud/20220403/medica-revela-oculto-farmacia-homeopatia-estafa-permitida/661184244_0.html)

"No tiene ni pies ni cabeza vender homeopatía en las farmacias" / "No es ético que un médico recete un placebo sin avisar al paciente" / "Para curar un resfriado, lo mejor es paracetamol y mucha agua" / "El colágeno se receta con mucha alegría, pero no tiene ningún sentido tomarlo".

Hubo una época, hay que remontarse a los años 80, en la que la gente se volvía loca con las pulseras biomagnéticas y sus increíbles poderes curativos. Su punto de venta eran las farmacias. Y por qué va a desconfiar uno de lo que venden en la farmacia, oigan. En España, tan pronto como llegó la moda, desapareció, pero en los Estados Unidos siguió y lo hizo hasta el punto de que un juez obligó a una empresa fabricante a pagar a más de 100.000 clientes el dinero que habían desembolsado (algunos habían pagado hasta 250 dólares) por estar comercializando un producto que prometía algo completamente falso.

Las farmacias son puntos de confianza y, de hecho, hay personas que acuden a ellas en busca de consejos médicos. En la mayoría de casos, todo irá bien, pero como ilustra el ejemplo anterior, no

es oro todo lo que reluce. Eso es lo que intenta desentrañar Esther Samper, médico y divulgadora, en su libro, *El lado oculto de la farmacia* (Planeta), una obra que pone los puntos sobre las íes de los engaños a los que están sometidos los consumidores.

La homeopatía es, por ejemplo, uno de los temas en los que más incisión hace la autora. Más allá de la escasa evidencia científica y de los estudios que tiene en su contra, su uso puede llegar a tener consecuencias muy graves, como le ocurrió a Rosa, una mujer con cáncer de mama que decidió tratarse con homeopatía y murió al cabo de tres años. Cuando recurrió a un oncólogo fue demasiado tarde. "Todos aprendemos de nuestros errores", cuentan que dijo al final de sus días. Por historias como esta, es muy importante bucear en el lado oculto de la farmacia.

### -Haciendo gala del título del libro, ¿cuál es el lado oculto de la farmacia?

-El lado oculto de la farmacia son todos esos productos supuestamente eficaces para diferentes indicaciones de salud, pero que, en realidad, no han demostrado tales efectos en ensayos clínicos, ya sea para varias indicaciones o para algunas de las que

se recetan o se venden. Y ahí encontramos productos muy diversos, desde medicamentos homeopáticos, complementos dietéticos, productos antimosquitos, plantas medicinales... No es oro todo lo que reluce en la farmacia y tenemos que estar informados y precavidos con respecto a estos productos.

**-La homeopatía es uno de los temas en los que más incides, sobre lo extendida que está, la poca evidencia que tiene y los daños que puede causar. En base a esto, ¿podría considerarse como una de las plagas del siglo XXI?**

-Sí, estos productos no han demostrado su eficacia en ensayos clínicos. Ni están autorizados como medicamentos ni tampoco cuentan con registro sanitario. Están en una especie de limbo legal muy especial que mucha gente no conoce. Afortunadamente, hemos visto un cambio muy contundente en los últimos cinco años con respecto a la tolerancia frente a estas terapias, en el sentido de que el Gobierno ha tomado medidas para informar a la población y para analizar la eficacia de los medicamentos homeopáticos. De hecho, ahora mismo la Agencia Española del Medicamento, a lo largo de este 2022, probablemente termine su análisis y se vayan retirando poco a poco varios productos de homeopatía del mercado. Está cambiando la situación a mejor.

**-Entonces, ¿por qué se siguen vendiendo en farmacias?**

-Se ha hecho una especie de excepción con estos productos, porque en realidad con cualquier otro tipo de productos sería una estafa. Sería ilegal darles esas ventajas que tienen estos medicamentos, medicamentos entre comillas. Realmente no se puede entender, salvo que sea desde un punto de vista de tolerancia a este sector económico, porque desde un punto de vista sanitario no se entiende, no tiene ni pies ni cabeza. Tanto el supuesto mecanismo de acción, como los ensayos clínicos más rigurosos nos indican que es un placebo más. ¿Qué sentido tiene que esté ahí y que la gente piense que realmente son efectivos porque están con medicamentos y se venden en las farmacias?

**-¿Podríamos decir que es una estafa?**

-Sí, es una estafa legalmente permitida, que no se entiende salvo por el hecho de tolerar esta actividad económica.

**-¿La homeopatía puede llegar a matar?**

-Es cierto que casi todos son productos muy seguros, porque al final lo que tienes es principalmente excipientes, sacarosa y lactosa, ya que, a partir de ciertas diluciones, ya no encuentras nada de la sustancia original. El problema es que mucha gente está convencida de sus beneficios y puede decidir tratarse con estos productos en lugar de con medicina convencional, porque piensan que son también medicamentos. Ese es el principal peligro y puede hacer que determinadas enfermedades que tienen cura empeoren e incluso causen la muerte. Fue muy mediático el caso de Rosa, una mujer que tenía cáncer de mama y que probablemente se hubiera curado con un tratamiento convencional, pero cuando se dio cuenta de que los tratamientos que estaba recibiendo, entre ellos homeopatía, no funcionaban, fue ya demasiado tarde.

**-Respecto al efecto placebo, hay médicos que recurren a él cuando no encuentran otra solución. ¿Es de verdad eficaz?**

-Para empezar, tenemos que tener claro que no todas las enfermedades o síntomas van a responder al efecto placebo. Además, también depende de las características de las personas.

Hay quienes responden más y quienes responden menos. Por ejemplo, sí que hemos visto que respecto al dolor u otros síntomas psicológicos, determinadas personas pueden aliviar bastante su padecer. Sin embargo, hay determinadas cosas con las que no va a funcionar, como un cáncer o un infarto. Lo que hay que tener en cuenta, entonces, es que el placebo puede tener beneficios, pero limitados y que, al final, es el último recurso cuando no tienes nada que sea realmente efectivo contra una dolencia. Y, aun así, como digo en el libro, no soy partidaria de que se tenga que engañar a los pacientes. Se tiene que informar a los pacientes sobre la eficacia de sus tratamientos. No hacerlo no me parece ético.

**-Pero si se dice, ¿no se pierde el efecto placebo?**

-Hace décadas se pensaba que, si lo decías, el efecto placebo desaparecía, pero en los últimos años sí han salido ensayos clínicos que nos dicen que, aunque le expliques a alguien que es un placebo, sigue teniendo un efecto equivalente. Ya no hay dilemas éticos.

**-Una de las prácticas más habituales de muchos médicos es recetar mucolíticos y otros medicamentos para gripe y resfriados cuando, en realidad, tienen una eficacia muy reducida.**

-Resulta paradójico la cantidad de estos medicamentos que se venden, teniendo en cuenta su eficacia científica tan limitada y que tenemos fármacos como el paracetamol y el ibuprofeno, que tienen eficacia claramente demostrada. Para aliviar síntomas banales se recurre a medicamentos que, muchas veces, su eficacia es directamente nula o realmente no tenemos ningún ensayo clínico que nos diga que puede ser útil. Se van recetando, desde hace décadas, casi como por inercia y en varias ocasiones la Asociación Española de Pediatría y algunas asociaciones médicas han dicho: "Oye, que nos estamos pasando". Los mocos, la tos, la congestión nasal son síntomas molestos, pero son muy triviales. Y estos medicamentos, sobre todo en niños o en personas de riesgo, además pueden causar efectos adversos importantes. De hecho, en ese episodio recalco que hay niños que han muerto por este tipo de medicamentos.

**-Entonces, ¿qué debemos hacer para tratar un resfriado?**

-Por ejemplo, para los mocos lo mejor es hidratarse bien. De hecho, es lo típico que dice el médico: paracetamol, mucha agua y descansar. Si nos molesta mucho un dolor de cabeza o tenemos mucha fiebre, siempre podemos recurrir a un paracetamol o un ibuprofeno, pero, en general, tanto los mocos como la fiebre y la tos son mecanismos de defensa. La fiebre está hecha para que se actúe más eficazmente contra los virus y la tos es para expulsar toda la mucosidad. Lo que tenemos que hacer es beber mucha agua para que estén más fluidos y eliminarlos.

**-A menudo se promocionan complejos vitamínicos para resfriados y otras decenas de dolencias. ¿Qué opinión te merecen?**

-Son una cosa muy peculiar porque mucha gente los consume y realmente no los necesitan para nada. Se da la paradoja de que, precisamente, la gente más sana, la que tiene una alimentación más saludable y se preocupa más por su salud es la que más consume complejos vitamínicos, cuando no les van a hacer nada. Otra cosa es si estás embarazada, eres deportista de élite o tienes alguna enfermedad que te pueda provocar algún déficit nutricional. En casos de personas con dietas equilibradas no se ha

visto para nada que haya un beneficio para la salud. De hecho, están viendo justo lo contrario.

**-También señalas la cantidad de antidepresivos que se recetan, cuando en realidad, pasa lo mismo que con los mucolíticos y demás, no son lo que nos han vendido.**

-Sí, recalco que tienen un papel muy importante para algunas personas con depresión grave, que en ellas puede suponer un gran beneficio, pero realmente no se recomiendan de primeras para la depresión leve y, en según qué casos, para la moderada. Estamos viendo que, en general, se está haciendo un mal tratamiento en España de la mayoría de casos de depresión, porque no hay recursos para tratar bien a los pacientes. Al final, psiquiatras y psicólogos hay muy pocos en sanidad pública y son los médicos de familia los que tienen que tratar estos problemas de salud, que tiran de estos medicamentos como parches. No lo olvidemos, que estos fármacos tienen importantes efectos adversos y en depresiones leves y moderadas las probabilidades de que cause algún beneficio son muy, muy bajas. Estamos hablando de que se calcula que, en depresión grave, de cada 100 pacientes tratados, 20 conseguirán beneficios con respecto al placebo. En casos leves y moderados esto es todavía muchísimo más bajo.

**-Es cierto que estos medicamentos se recetan en muchos casos para dolencias que nada tienen que ver con la depresión.**

-Esto es lo que se llama prescripción off-label [fuera de etiqueta]. Se recetan para otras indicaciones que originalmente no es para la depresión, bien porque puede haber alguna indicación de eficacia o, algunas veces, aunque no haya eficacia ninguna, porque haya algún indicio muy débil. Aun así, detrás de este aumento del consumo de depresivos en tan poco tiempo hay muchísimos factores, como la medicalización de la vida.

**-Llegamos aquí al punto en el que las farmacéuticas también pueden llegar a ejercer presiones sobre doctores para que acaben recetando estos productos.**

-Sí, de hecho, como hablo en el capítulo de los antidepresivos, hay casos juzgados y condenados de [empresas] farmacéuticas porque hicieron marketing engañoso a médicos y prácticas de corrupción. En cuanto a los antidepresivos, ha habido un marketing muy intenso durante décadas, que nos llegó a convencer a muchos profesionales de que realmente el

mecanismo de acción de los antidepresivos estaba claro y que su eficacia era mucho más alta de lo que hemos ido viendo en los últimos años.

**-También cuentas que hay empresas [farmacéuticas] que ejercen su poder desde la manipulación.**

-Sí, un caso muy curioso en nuestro país fue el de los *condoprotectores* (utilizados para el tratamiento de la artritis), que en muchos países están con complementos dietéticos y aquí siguen todavía como medicamentos y financiados por todo el Sistema Nacional de Salud. Cuando el Ministerio de Sanidad decidió tomar medidas contra ellos en 2019 se inició una durísima campaña mediática contra la medida porque había salido en varios medios que el gobierno quería dejar desamparados a los pacientes de artrosis. La mayoría de esos medios se habían valido de un informe financiado por la farmacéutica Reig Jofre, que produce y vende condoprotectores.

**-¿Cuál es el medicamento que todo el mundo ha recetado, que todo el mundo consume y que no sirve para nada?**

-No lo digo en el libro, pero se deduce. Se vende sin receta y con mucha alegría el colágeno para las articulaciones y no tiene ningún sentido. Cuando tomas colágeno, lo destruyes en moléculas más sencillas a lo largo del tubo digestivo y, al final, lo que tienes son aminoácidos, que eso es como si te tomaras una gelatina o algo por el estilo. Se ha inflado el beneficio de esta molécula, pero como los tratamientos que tenemos tienen una eficacia bastante limitada, la gente se agarra a un clavo ardiendo, pero el colágeno no ha demostrado ningún beneficio a la hora de proteger, prevenir o tratar problemas articulares.

**-Ahora que hemos entrado en el lado oscuro de la farmacia, qué podemos hacer para arrojar algo de luz.**

-Por un lado, estaría muy bien que las autoridades sanitarias actuaran con contundencia contra la publicidad engañosa, que la vemos ahí en las principales cadenas de televisión y emisoras de radio y no pasa nada. Por otro lado, tanto los médicos como los farmacéuticos deberían ser honestos y explicar la eficacia de determinados productos, porque casi nadie que quiere comprar un placebo. También creo que la legislación en algunos sentidos es bastante mejorable. Por ejemplo, no le veo ningún sentido a que la homeopatía tenga esa condición excepcional, privilegiada con respecto al resto de medicamentos. No, no tiene ningún sentido.

## Innovación

### 4 razones por las que los ensayos clínicos de medicamentos siempre (sic) fallan

Lorena Figueredo

Tekcrispy, 24 de febrero de 2022

<https://www.tekcrispy.com/2022/02/24/ensayos-clinicos-medicamentos/>

Editado por Salud y Fármacos

Alrededor del 90 % de los candidatos a fármacos no superan todas las etapas obligatorias para ser considerados aptos para ser prescritos. Los ensayos clínicos de medicamentos son muy rigurosos y demandan muchos años hasta obtener resultados útiles. Se necesitan entre 10 a 15 años para desarrollar un medicamento y obtener un fármaco exitoso cuesta millones de dólares.

A pesar del dinero y tiempo que se requiere, la tasa de fracasos es demasiado alta. Esto se debe a que las exigencias son también muy grandes. Muchos candidatos a fármacos se rechazan porque no tratan de manera adecuada las afecciones o porque poseen efectos secundarios indeseables.

**El desarrollo de fármacos incluye varias etapas**

El proceso comienza cuando los investigadores identifican el objetivo molecular involucrado en la enfermedad. El siguiente paso es examinar los archivos de compuestos químicos para encontrar posibles candidatos a medicamentos. Estos tendrán como meta actuar sobre ese objetivo. Luego, los investigadores optimizan ese medicamento en el laboratorio.

La optimización de fármacos se centra en dos aspectos. Primero, el fármaco deberá ser capaz de bloquear el objetivo molecular. El segundo aspecto se relaciona con que ese fármaco pueda ser absorbido y transportado a través de la sangre para actuar sobre el objetivo que se encuentra en los órganos afectados.

Si el candidato a medicamentos cumple con esos requisitos, pasa a la siguiente etapa. Esta consiste en pruebas de eficacia y seguridad. Las primeras pruebas se desarrollan en animales y posteriormente en humanos.

**Las 4 razones por las que fallan los ensayos clínicos con medicamentos**

Las cuatro posibles razones por las que la tasa de éxito es tan baja provienen de un análisis llevado a cabo en el año 2016:

1. Eficacia clínica. La primera razón por la que muchos medicamentos son rechazados es porque no producen el efecto esperado en los pacientes. Entre el 40 y el 50% de los fracasos se debieron a este motivo.
2. Toxicidad o efectos secundarios. En este análisis se comprobó que alrededor del 30% de los medicamentos no superan las pruebas por problemas de toxicidad o eventos adversos.
3. Propiedades farmacocinéticas deficientes. Esta razón tiene que ver con qué tan bien se absorbe y se excreta un fármaco en el cuerpo humano. El análisis arrojó que entre un 10 y 15% de los candidatos a fármacos fracasaron por ese motivo.

4. Falta de interés comercial y la mala planificación estratégica. Por último, esta razón tiene un bajo porcentaje, pero aun así es motivo suficiente para que los grandes laboratorios rechacen un medicamento.

Para que un candidato a medicamento se comercialice, tiene que pasar por muchos ensayos clínicos o pruebas. El objetivo a alcanzar es lograr el efecto óptimo en el cuerpo, sin causar daño.

**¿Se puede mejorar el proceso?**

Los expertos creen que el proceso se puede mejorar cambiando la manera en que los investigadores seleccionan a los posibles candidatos a fármacos. Podría ser que con eso, las tasas de éxito mejoren.

También se pueden utilizar robots para identificar los compuestos que podrían resultar más exitosos. Estos podrían ser útiles para automatizar millones de pruebas en el laboratorio y acelerar el proceso de identificación y selección de posibles candidatos. Por otra parte, también se podría emplear la inteligencia artificial para el diseño de fármacos. Esta también ayudaría a mejorar los procesos de optimización.

Además, la industria farmacéutica deberá planear nuevas estrategias para predecir y probar la toxicidad y reducir la alta tasa de fracasos. Y, por último, podría apuntar a mejorar la selección de pacientes, utilizando criterios de inclusión más precisos antes de incluirlos en los ensayos clínicos.

**Documentos Fuente**

*90% of drugs fail clinical trials – here's one way researchers can select better drug candidates:*

<https://theconversation.com/90-of-drugs-fail-clinical-trials-heres-one-way-researchers-can-select-better-drug-candidates-174152>

*There's a Reason 90% of Drugs Fail Clinical Trials, And We Can Fix It:* <https://www.sciencealert.com/there-s-a-reason-90-of-drugs-fail-clinical-trials-and-we-can-fix-it>

**Eficacia clínica y seguridad del ácido bempedoico para reducir el LDL-C en pacientes con alto riesgo cardiovascular: una revisión sistemática y un metaanálisis**

*(Clinical efficacy and safety outcomes of bempedoic acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis)*

Lin Y, Parco C, Karathanos A, *et al*

*BMJ Open* 2022;12:e048893. doi: 10.1136/bmjopen-2021-048893

<https://bmjopen.bmj.com/content/12/2/e048893>

*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags:** gota, función renal, trastorno muscular, diabetes mellitus, problema cardiovascular, infarto de miocardio

**Resumen**

**Objetivos.** El ácido bempedoico es un nuevo fármaco de administración oral para reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Esta revisión sistemática y metaanálisis tiene como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de los resultados clínicos en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

**Fuentes de datos.** Se realizaron búsquedas en MEDLINE, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Google Scholar, Embase,

ClinicalTrials.gov, Clinical Trial Results y el sitio web del American College of Cardiology.

**Selección de estudios.** Se incluyeron los ensayos clínicos controlados aleatorios (ECAs), que compararon el ácido bempedoico versus placebo en pacientes de alto riesgo cardiovascular que informaron resultados clínicos.

**Medidas y resultados principales.** Los resultados primarios de eficacia fueron los eventos adversos graves de tipo cardiovascular, la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular y el infarto de miocardio no mortal. Los resultados de seguridad incluyeron la aparición o el

empeoramiento de la diabetes mellitus, los trastornos musculares, la gota y el empeoramiento de la función renal.

**Resultados.** Se identificaron seis ECAs con un total de 3.956 pacientes a los que se había dado entre cuatro y 52 semanas de seguimiento. La heterogeneidad se derivó principalmente de las diferencias en la duración del seguimiento y el riesgo cardiovascular inicial. No se observaron diferencias en la tasa de eventos adversos graves de tipo cardiovascular (OR 0,84; IC del 95%: 0,61 a 1,15), en la mortalidad por todas las causas (OR 2,37; IC 0,80 a 6,99), ni en la mortalidad cardiovascular (OR 1,66; IC 0,45 a 6,04) entre los pacientes tratados con ácido bempedoico y los grupos placebo. El ácido bempedoico mostró tendencias beneficiosas para el infarto de miocardio no mortal (OR 0,57; IC 0,32 a 1,00) y se asoció con un menor riesgo de

aparición o empeoramiento de la diabetes (OR 0,68; IC 0,49 a 0,94), pero un mayor riesgo de gota (OR 3,29; IC 1,28 a 8,46) y una tendencia a producir trastornos musculares (OR 2,60; IC 1,15 a 5,91) y empeoramiento de la función renal (OR 4,24; IC 0,98 a 18,39).

**Conclusión.** El ácido bempedoico en pacientes de alto riesgo cardiovascular no mostró efectos significativos sobre los resultados cardiovasculares importantes durante el seguimiento a corto plazo. Los efectos desfavorables sobre la función muscular y renal, y en la gota invitan a ser precavidos. Hay que hacer más estudios, con un seguimiento a más largo plazo en poblaciones cuidadosamente seleccionadas para aclarar la relación riesgo/beneficio de esta nueva terapia.

### Desmopresina. El medicamento para tratar la micción nocturna es demasiado peligroso

*(Drug for Treating Nighttime Urination Too Dangerous)*

*Worst Pills, Best Pills Newsletter, septiembre de 2021*

*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags: Nocturna, nicturia, poliuria nocturna, vasopresina, Ddavn, FDA, Ferring Pharmaceuticals, hiponatremian, niveles bajos de sodio**

En 2018, la FDA aprobó los comprimidos sublinguales de desmopresina, bajo el nombre de marca Nocturna, para tratar la nicturia (despertarse por la noche para orinar) en adultos [1]. La aprobación sólo afecta a aquellos pacientes que tienen poliuria nocturna (sobreproducción de orina durante la noche) y se levantan al menos dos veces por noche para orinar.

La desmopresina es el único fármaco aprobado en EE UU para tratar la nicturia [2]. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a los comprimidos sublinguales de desmopresina como "No usar" en el tratamiento de la nicturia, porque acarrea riesgos significativos que superan con creces sus beneficios mínimos.

#### Una nueva forma de un viejo fármaco

La desmopresina es una versión sintética de la vasopresina, una hormona natural que produce la glándula pituitaria, una estructura del tamaño de un guisante situada debajo del cerebro. La desmopresina, al igual que la vasopresina, en parte actúa estimulando a los riñones para que reabsorban agua, reduciendo así temporalmente el volumen de orina que se produce.

Desde 1978, la FDA ha aprobado otras formulaciones de desmopresina en forma de spray nasal, comprimidos orales e inyectables para otros usos que no están relacionados con el tratamiento de la nicturia [3]. Estas versiones más antiguas de desmopresina se comercializan actualmente bajo la marca Ddavn, y hay varias versiones genéricas.

Nocturna, la versión más reciente de desmopresina, solo está aprobada para tratar la nicturia [4]. Debe administrarse por la noche, una hora antes de acostarse, un solo comprimido por vía sublingual, y está disponible en dos dosis: 25 microgramos (mcg) por comprimido para las mujeres y 50 mcg por comprimido para los hombres.

#### Generalidades sobre la nicturia

La nicturia es un síntoma, no una enfermedad o trastorno específico. Es más frecuente a medida que aumenta la edad. Entre los adultos de 18 a 49 años, la nicturia es más frecuente entre las mujeres que entre los hombres, pero después de los 60 años es más común en los hombres [5].

Las causas más frecuentes de la nicturia son las siguientes:

- Trastornos que provocan hinchazón, como la insuficiencia cardíaca y las enfermedades renales
- Diabetes mal controlada
- Uso de diuréticos (por ejemplo, furosemida [Lasix])
- Ingesta excesiva de líquidos
- Consumo de cafeína o alcohol, especialmente antes de acostarse
- Agrandamiento de la próstata
- Vejiga hiperactiva
- Tamaño reducido de la vejiga
- Infección del tracto urinario
- Apnea del sueño
- Hipertensión (presión arterial alta) [6].

En muchos pacientes, la nicturia se debe a múltiples causas. Algunos pacientes tienen poliuria nocturna sin una causa identificable. Independientemente de la causa, el número de episodios de nicturia en un mismo paciente puede fluctuar notablemente de una noche a otra [7].

#### Rechazada varias veces por la FDA

Es importante destacar que, antes de aprobar Nocturna en 2018, la FDA había rechazado dos veces (en 2010 y 2013) el uso de este fármaco para tratar todos los tipos de nicturia, independientemente de su gravedad o causa, y una tercera vez (en 2015) para el tratamiento de la nicturia debida a poliuria nocturna, pues se consideró que los riesgos del fármaco superaban sus beneficios [8].

En una reunión del Comité Asesor de Medicamentos Endocrinológicos y Metabólicos de la FDA de 2015, 10 de los 17 miembros del comité concluyeron que los beneficios demostrados de Nocdurna no superaban sus riesgos y no apoyaron la aprobación del medicamento para el tratamiento de la nicturia causada por poliuria nocturna (otros dos miembros se abstuvieron de votar sobre esta cuestión fundamental) [9]. Se expresó especial preocupación por si el medicamento pudiera provocar niveles de sodio en sangre peligrosamente bajos.

Preocupa que la FDA, antes de reconsiderar la aprobación del medicamento por cuarta vez, no exigiera que Ferring Pharmaceuticals, el fabricante de Nocdurna, realizara otros ensayos clínicos para establecer la seguridad y la eficacia de Nocdurna tras el tercer rechazo del fármaco por parte de la agencia en 2015.

### Escasos beneficios

La eficacia de Nocdurna en el tratamiento de la nicturia en adultos se probó en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo de tres meses de duración [10]. Un ensayo probó una dosis de desmopresina de 25 mcg por noche en comparación con un placebo en un total de 237 mujeres, y el otro probó una dosis de 50 mcg por noche en comparación con un placebo en un total de 230 hombres.

Nocdurna, comparada con placebo, provocó como media sólo un episodio de nicturia menos cada cinco días en las mujeres y un episodio menos cada dos o tres días en los hombres [11].

### Efectos adversos peligrosos

Como todos los demás fármacos con desmopresina, el mayor peligro de Nocdurna es que puede causar hiponatremia (niveles bajos de sodio o sal en la sangre). La FDA exigió que el etiquetado del producto Nocdurna incluyera una advertencia de recuadro negro sobre este riesgo (véase el recuadro siguiente) [12].

#### Advertencia de caja negra requerida por la FDA para Nocdurna

La desmopresina puede causar hiponatremia (bajo nivel de sodio o sal en la sangre), y si es grave puede poner en peligro la vida, provocando convulsiones, coma, paro respiratorio o la muerte.

La desmopresina está contraindicada (no debe utilizarse) en pacientes que tienen un mayor riesgo de hiponatremia grave, como los pacientes con una ingesta excesiva de líquidos, los que tienen enfermedades que pueden causar desequilibrios de líquidos o electrolitos (sal) o los que están utilizando diuréticos de asa (por ejemplo, furosemida [Lasix]) o glucocorticoides sistémicos (orales o inyectados) o inhalados (por ejemplo, prednisona [Rayos] y budesonida [Breztri Aerosphere, Entocort EC, Ortikos, Pulmicort Flexhaler, Pulmicort Respules, Symbicort, Uceris]).

La hiponatremia súbita y grave es una emergencia médica porque puede producir una inflamación del cerebro, que puede causar confusión, pérdida de conciencia, convulsiones, coma y muerte. La hiponatremia, de leve a moderada, no suele causar síntomas, pero incluso la hiponatremia leve se ha asociado claramente con

un mayor riesgo de deterioro de la atención, inestabilidad al caminar, caídas y fracturas en los ancianos [13,14].

En todos los ensayos clínicos aleatorios más importantes de Nocdurna, se produjo hiponatremia en aproximadamente el 4% de los sujetos tratados con Nocdurna (en una dosis de 25 mcg o 50 mcg por noche) y sólo en el 1% de los que recibieron un placebo [15]. La incidencia de hiponatremia con el uso de Nocdurna fue notablemente mayor en los pacientes de 65 años o más, que en los de 64 años o menos [16].

La desmopresina también puede causar retención de líquidos, lo que puede empeorar la hipertensión (presión arterial alta) y la insuficiencia cardíaca [17].

### Qué puede hacer

No debe utilizar Nocdurna para tratar la nicturia. Si tiene nicturia frecuente, colabore con su médico para optimizar el tratamiento de cualquier trastorno o condición subyacente que pueda tener y que esté asociado con la nicturia.

También debe evitar el consumo de cafeína, alcohol, diuréticos y demasiado líquido durante las horas previas a acostarse.

### Referencias

1. Food and Drug Administration. Approval letter for NDA 022517, NOCDURNA (desmopressin sublingual tablets). June 21, 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/022517Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/022517Orig1s000Approv.pdf). Accessed July 12, 2021.
2. Lee KC. Upcoming new drug therapies for nocturia — A nonsystematic stepwise review. *Ann Rev Resear.* 2021;6(2):555682. DOI: 10.19080/ARR.2021.06.555682.
3. Food and Drug Administration. Summary review for regulatory action for NDA 201656, Noctiva (desmopressin acetate) nasal spray. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/summary\\_review/2017/201656Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/summary_review/2017/201656Orig1s000SumR.pdf). Accessed July 12, 2021.
4. Ferring Pharmaceuticals Inc. Label: desmopressin acetate sublingual tablets (NOCDURNA). June 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/022517s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022517s000lbl.pdf). Accessed July 12, 2021.
5. Johnson TM. Nocturia: Clinical presentation, evaluation, and management in adults. *UpToDate.* January 12, 2021.
6. *Ibid.*
7. *Ibid.*
8. Food and Drug Administration. Multi-discipline review for NDA 022517, NOCDURNA (desmopressin sublingual tablets). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/022517Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/022517Orig1s000MultidisciplineR.pdf). Accessed July 12, 2021.
9. Food and Drug Administration. Summary minutes of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting, January 12, 2015. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404151636/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM435951.pdf>. Accessed July 12, 2021.
10. Ferring Pharmaceuticals Inc. Label: desmopressin acetate sublingual tablets (NOCDURNA). June 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/022517s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022517s000lbl.pdf). Accessed July 12, 2021.
11. Food and Drug Administration. Multi-discipline review for NDA 022517, NOCDURNA (desmopressin sublingual tablets). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/022517Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/022517Orig1s000MultidisciplineR.pdf). Accessed July 12, 2021.
12. Ferring Pharmaceuticals Inc. Label: desmopressin acetate sublingual tablets (NOCDURNA). June

2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/022517s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022517s000lbl.pdf). Accessed July 12, 2021.
13. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006;119(1):71.e1-8.
14. Tolouian R, Alhamad T, Farazmand M, Mulla ZD. The correlation of hip fracture and hyponatremia in the elderly. *J Nephrol*. 2012;25(5):789-793.
15. Ferring Pharmaceuticals Inc. Label: desmopressin acetate sublingual tablets (NOCDURNA). June 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/022517s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022517s000lbl.pdf). Accessed July 12, 2021
16. *Ibid*.
17. *Ibid*.

### Fenfluramina (fintepla<sup>o</sup>) para el síndrome de Dravet

*Rev Prescrire* 2022; 31 (233): 9-11

*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags: convulsiones, riesgo cardiovascular, epilepsia, estado epiléptico, valvulopatía, hipertensión pulmonar, supresor del apetito, anorexígeno, carbamazepina, lamotrigina, anfetamina, estado convulsivo epiléptico, dexfenfluramina**

Mayor incidencia de estado epiléptico convulsivo y riesgos cardiovasculares graves a largo plazo

NO ES ACEPTABLE

En dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo – que duraron pocos meses, a pesar de que el síndrome de Dravet es una enfermedad crónica– añadir *fenfluramina* a un tratamiento antiepiléptico previo aumentó la incidencia del estado epiléptico, aunque redujo la frecuencia general de las crisis convulsivas. Se desconoce el impacto a largo plazo sobre el desarrollo psicomotor y la mortalidad en los niños. La *fenfluramina* puede provocar valvulopatías e hipertensión pulmonar; esta es la razón por la que se dejó de usar como supresor del apetito. También puede causar trastornos neuropsiquiátricos y otros trastornos cardiovasculares. En la práctica, la *fenfluramina* no es una opción aceptable para los niños que tienen crisis convulsivas frecuentes a pesar de estar recibiendo un tratamiento antiepiléptico optimizado.

FINTEPLA<sup>o</sup> - *fenfluramina* solución oral

• **2,2 mg** de *fenfluramine* por ml de solución Zogenix

#### ■ Anfetamina

■ **Indicación:** “convulsiones asociadas al síndrome de Dravet, como tratamiento complementario al tratamiento con otros antiepilépticos, en pacientes de dos años en adelante” [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosificación:** dosis inicial de 0,1 mg/kg dos veces al día, si es necesario se puede aumentar:

- sin *stiripentol*: a 0,2 mg/kg o 0,35 mg/kg dos veces al día; sin exceder los 26 mg al día.
- en combinación con *stiripentol*: a 0,2 mg/kg dos veces al día; sin exceder 17 mg al día.

#### Comparar antes de decidir

El síndrome de Dravet es una forma rara y grave de epilepsia infantil, por lo general de origen genético. La enfermedad se presenta antes de los dos años con crisis convulsivas, especialmente convulsiones tónico-clónicas que a menudo son

desencadenadas por la fiebre. Entre el año y los cuatro años, las convulsiones tónico-clónicas se vuelven más frecuentes y aparecen otros tipos de convulsiones, especialmente mioclónicas. La gravedad de las convulsiones se relaciona en especial con el estado convulsivo epiléptico, que son crisis convulsivas prolongadas que duran más de 30 minutos y pueden provocar secuelas neurológicas o ser mortales. Por lo general, las convulsiones se asocian a otros trastornos neurológicos, como la falta de coordinación de los movimientos o la hipotonía, así como también trastornos del desarrollo psicomotor y trastornos de conducta. Aproximadamente el 15% de los niños con síndrome de Dravet mueren antes de los 10 años [1-3].

**Algunos antiepilépticos tienen una eficacia parcial.** En el síndrome de Dravet, los antiepilépticos suelen reducir el número de convulsiones sin prevenirlas del todo, y, por lo tanto, se usan en combinación. El tratamiento de primera línea es *ácido valproico*, posiblemente combinado con *clobazam*. A veces también son útiles otros medicamentos antiepilépticos como *stiripentol*, *topiramato* y *cannabidiol* (**a**). Por otro lado, algunos antiepilépticos como *carbamazepina* y *lamotrigina* pueden empeorar la enfermedad y por eso es mejor evitarlos [1].

#### ¿Qué hay de nuevo?

La *fenfluramina* es una anfetamina. Se autorizó su uso en todo el mundo en la década de 1960 por sus propiedades para suprimir el apetito y ayudar a los pacientes obesos a perder peso. Se utilizaba en dosis de 60 mg a 120 mg por día. La *fenfluramina* se retiró del mercado a nivel mundial varias décadas más tarde, porque, cuando se utilizaba durante al menos tres meses, provocaba valvulopatías irreversibles e hipertensión arterial pulmonar, que en algunos casos fue mortal. Sin embargo, los datos del seguimiento a 21 pacientes con síndrome de Dravet que recibieron *fenfluramina* después de que fuera retirada del mercado sugirieron que puede tener alguna eficacia contra esta enfermedad. Para estos pacientes, generalmente se utilizaban dosis de 10 mg a 20 mg al día, ajustando las dosis a 0,8 a 1 mg/kg para niños pequeños y 0,1 a 0,3 mg/kg para pacientes mayores [4-7].

En la Unión Europea, se ha autorizado la *fenfluramina* (Fintepla) para tratar a pacientes con síndrome de Dravet de dos años en adelante, en combinación con antiepilépticos. Se piensa que ejerce efectos antiepilépticos al aumentar la liberación de serotonina, pero se desconoce su mecanismo de acción exacto en el síndrome de Dravet [6,8].

Si se agrega *fenfluramina* al tratamiento antiepiléptico en el síndrome de Dravet, ¿es más eficaz para reducir la mortalidad y

mejorar el desarrollo psicomotor de los niños que otros antiepilépticos complementarios, especialmente el *cannabidiol*? Si no lo hace, ¿reduce la incidencia de estados convulsivos o las crisis convulsivas? En vista de su eficacia, ¿son aceptables sus graves efectos adversos de tipo cardíaco?

**Dos ensayos clínicos controlados con placebo con muchas fallas metodológicas.** Ningún ensayo clínico aleatorizado ha comparado la *fenfluramina* con un antiepiléptico en el tratamiento del síndrome de Dravet. Su evaluación se basa principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego frente a un placebo, con un total de 206 pacientes, de entre 2 y 19 años (incluyendo siete adultos jóvenes), como tratamiento complementario al tratamiento antiepiléptico que no se consideraba lo suficientemente efectivo [4-6].

En un estudio, se dividió a 119 pacientes (promedio de edad de ocho años) en tres grupos, y recibieron diariamente *fenfluramina* (0,2 mg/kg o 0,7 mg/kg) o un placebo durante 14 semanas. Los niños también recibieron entre uno y cinco (normalmente dos o tres) medicamentos antiepilépticos, pero no *stiripentol*. Algunas características importantes eran diferentes en los grupos que recibieron *fenfluramina* y placebo: en particular, los pacientes en el grupo de *fenfluramina* tenían un promedio de 18 ataques convulsivos por mes, frente a 29 en el grupo placebo. Esto podría haber sesgado los resultados [4,5].

En el otro estudio, 87 pacientes (promedio de edad de 9 años) recibieron diariamente 0,4 mg/kg de *fenfluramina* o un placebo durante 15 semanas, además del tratamiento antiepiléptico con *stiripentol*, por lo general con otros dos o tres antiepilépticos. En este estudio, los grupos tampoco eran absolutamente comparables. En particular, los pacientes en el grupo *fenfluramina* tuvieron un promedio de 12 ataques no convulsivos por mes, frente a 4 en el grupo placebo [4,5].

Las agencias reguladoras de Europa y EE UU (la EMA y la FDA) identificaron varias fallas metodológicas durante las inspecciones en cuatro centros que participaron en los ensayos clínicos. Por ejemplo, varios fallos resultaron en que los datos de las convulsiones se recopilaran de manera retrospectiva, a veces un año después de haber ocurrido, aunque los protocolos especificaban que se hiciera diariamente usando un registro electrónico. La FDA informó que los datos de aproximadamente 9% de los pacientes en cada estudio se recabaron de manera retrospectiva. Además, se tuvieron en cuenta las convulsiones que experimentaron algunos pacientes después del período de 14 o 15 semanas que se especificaba en el protocolo. La FDA opinó que estas fallas no parecían tener un impacto notable en los resultados de los estudios. Pero las preocupaciones sobre la calidad de los métodos para recopilar los datos ponen en duda la confiabilidad de los resultados, lo que reduce la fortaleza de la evidencia que ofrecen estos ensayos clínicos [4,5,9].

El seguimiento de los pacientes en estos ensayos clínicos fue demasiado corto para evaluar los efectos a largo plazo de la *fenfluramina* sobre la mortalidad y el desarrollo psicomotor de los niños y sus efectos cardíacos.

**Mayor incidencia de estados convulsivos epilépticos.** En un estudio, el estado convulsivo epiléptico se informó en 35% de los pacientes en el grupo tratado con 0,7 mg/kg de *fenfluramina*,

frente a 25% en el grupo placebo (no hay datos sobre el grupo de 0,2 mg/kg). En el otro estudio, 33% de los pacientes en el grupo que recibió 0,4 mg/kg de *fenfluramina* tuvieron un episodio de estado convulsivo epiléptico, frente a 18% en el grupo placebo. Esta fue una conclusión secundaria, porque no hay ningún análisis estadístico disponible [5].

En un estudio, la proporción de pacientes que experimentaron una reducción igual o superior al 50% en la frecuencia de las crisis convulsivas, sin importar su gravedad, fue: 34% en el grupo de 0,2 mg/kg de *fenfluramina*; 70% en el grupo de 0,7 mg/kg *fenfluramina*; y 8% en el grupo placebo ( $p < 0,01$ ). En el otro estudio, fue de 53% en el grupo de 0,4 mg/kg *fenfluramina*, frente a 5% en el grupo placebo ( $p < 0,01$ ) [4-6,9].

La proporción de pacientes que no tuvieron más crisis convulsivas fue de aproximadamente 8% en los grupos de *fenfluramina* de 0,2 y 0,7 mg/kg; en el grupo de *fenfluramina* de 0,4 mg/kg fue de 2,5%, y cero en el grupo placebo [4,9]. Esta clara mejora se debe comparar con el aumento de la incidencia del estado epiléptico convulsivo, que afectó a entre 10% y 15% de los pacientes en los grupos tratados con *fenfluramina*.

**Efectos adversos cardiovasculares y neuropsiquiátricos de las anfetaminas.** La *fenfluramina* puede provocar los efectos adversos de las anfetaminas, en especial: trastornos cardiovasculares, incluyendo taquicardia, hipertensión, valvulopatías e hipertensión pulmonar; trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo insomnio, temblores, irritabilidad, depresión y alucinaciones; trastornos gastrointestinales, incluyendo sequedad bucal y cólicos; y trastornos urológicos. Las anfetaminas también exponen a los pacientes al riesgo de adicción [7,10].

Los efectos adversos de *fenfluramina* como tratamiento complementario al tratamiento antiepiléptico para el síndrome de Dravet se analizaron principalmente usando los datos de los dos ensayos clínicos mencionados anteriormente, en los que el seguimiento duró menos de seis meses. El 93% de los pacientes en los grupos de *fenfluramina* experimentaron al menos un evento adverso, frente al 77% en los grupos placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron pérdida del apetito (37% frente a 8%), pérdida de peso (con 19% frente a 2% perdiendo el 7% o más de su peso corporal), diarrea (23% frente a 6%), fatiga (19% frente a 5%), somnolencia (25% frente a 11%), alteraciones en ecocardiogramas (16% frente a 6%), hipertensión (8% frente a 4%), temblores (5% frente a ningún caso), y alteraciones del comportamiento (6% frente a ningún caso). Los trastornos del sueño (incluyendo insomnio) se informaron más frecuentemente en los grupos de *fenfluramina* (no se ofrecieron datos cuantitativos) [4].

Cuatro pacientes murieron durante los ensayos clínicos de *fenfluramina* para tratar el síndrome de Dravet, todos por muerte súbita. Todos estaban recibiendo *fenfluramina*, pero no se estableció una relación causal con el medicamento [4].

La *fenfluramina* en solución oral contiene parahidroxibenzoatos y dióxido sulfuroso; estos pueden provocar reacciones alérgicas [8]. Se desconocen los efectos a largo plazo de *fenfluramina* en el crecimiento.

**Valvulopatías e hipertensión arterial pulmonar, especialmente con el uso prolongado.** Durante los casi 30 años desde que se empezaron a utilizar las anfetaminas, incluyendo la *fenfluramina*, como supresores del apetito, se ha reunido una gran cantidad de datos de farmacovigilancia. Estos datos muestran un riesgo de valvulopatía e hipertensión arterial pulmonar, especialmente con su uso prolongado. Algunos casos de hipertensión pulmonar fueron mortales, y las valvulopatías generalmente fueron irreversibles y requirieron cirugía [7].

Por ejemplo, en un estudio realizado en EE UU con 579 pacientes con hipertensión arterial pulmonar, el uso de *fenfluramina* fue aproximadamente 7,5 veces más frecuente entre 205 pacientes para los que no se había identificado la causa de su hipertensión arterial pulmonar, en comparación con los que tenían una causa identificada (intervalo de confianza 95% (IC95) 1,7-32,4). En otra serie de 934 pacientes tratados con *dexfenfluramina* o *fenfluramina* + *fentermina*, la insuficiencia valvular aórtica afectó al 4,2% de los pacientes que habían usado *fenfluramina* durante tres meses o menos, al 13% que la usaron más de tres meses, y al 21% que la consumieron más de 18 meses [7].

Durante los ensayos clínicos en niños con síndrome de Dravet, la insuficiencia mitral, que se observó con ecocardiografía, se informó en 21% de los pacientes en los grupos de *fenfluramina*, frente a 10% de los pacientes en los grupos placebo. El período de seguimiento de menos de seis meses fue demasiado corto para evaluar el riesgo de empeoramiento de la valvulopatía y de la hipertensión arterial pulmonar [4,5].

El resumen de características del producto (RCP) recomienda monitoreo con ecocardiogramas cada seis meses durante los primeros dos años, y después anualmente. El acceso a *fenfluramina* está sujeto a algunas condiciones impuestas por la Comisión Europea, que en parte buscan garantizar que se realice el monitoreo cardíaco: “*Antes de comercializar Fintepla en cada Estado miembro, el titular del permiso de comercialización debe acordar el contenido y el formato de los materiales educativos y el programa de acceso controlado [...] con las autoridades nacionales competentes. [...] [Este programa] se implementará para confirmar que los médicos prescriptores han sido informados de la necesidad de realizar monitoreos cardíacos periódicos a pacientes que toman Fintepla, debido al riesgo de valvulopatías e hipertensión arterial pulmonar*” [6,8].

**Sobredosis posiblemente mortales.** En la literatura médica, se han informado aproximadamente 50 casos de sobredosis de *fenfluramina*. Diez de esos casos fueron mortales, ocho de ellos involucraron a niños. La muerte fue precedida en particular por convulsiones, coma o paro cardiorrespiratorio. La dosis ingerida fue entre 200 mg y 2000 mg. La dosis tóxica parece ser **inferior** a 5 mg/kg. Una dosis entre 5 mg/kg y 10 mg/kg puede provocar convulsiones y coma [4,5].

**Alto potencial de interacción farmacológica.** *Fenfluramina* es metabolizada principalmente por las isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2B6 y CYP2D6. Por lo tanto, se pueden esperar muchas interacciones farmacológicas con inductores o inhibidores de estas isoenzimas, que reducirían o aumentarían los efectos de la *fenfluramina*. Una interacción importante es la que tiene con *stiripentol*, que inhibe la isoenzima CYP1A2. Su uso

simultáneo con *fenfluramina* aumenta los niveles plasmáticos de *fenfluramina*, por lo que se recomiendan dosis más bajas de *fenfluramina* cuando se combinan estos dos medicamentos [8,11].

Además, *fenfluramina* inhibe a CYP2D6 e induce a CYP2B6 y CYP3A4, por lo que es probable que ocurran interacciones cuando se usa *fenfluramina* de manera simultánea con fármacos que son sustrato de estas isoenzimas del citocromo P450 [8].

Las interacciones farmacodinámicas que provocan el síndrome serotoninérgico son probables cuando se combina *fenfluramina* con otros medicamentos serotoninérgicos como los antidepresivos, o con medicamentos que afectan la transmisión serotoninérgica como los neurolépticos [8].

**Evitar el embarazo.** Los estudios con animales no han demostrado efectos nocivos de *fenfluramina* en la reproducción. Los datos limitados en humanos provienen de menos de 300 embarazos expuestos. Como precaución, el RCP recomienda evitar el uso de *fenfluramina* durante el embarazo [8].

Además, la *fenfluramina* se debe usar con antiepilépticos, algunos de los cuales (como *ácido valproico*) se sabe que representan un peligro para el feto [8,11].

**Envases: riesgo de intoxicación y errores.** La ampolla de Fintepla que se ofrece en el envase tiene una tapa de seguridad para niños y contiene entre 132 mg y 792 mg de *fenfluramina*, dependiendo del tamaño de la ampolla. Estas dosis son tóxicas, especialmente para niños. Los profesionales de la salud deberían enfatizar la importancia de mantener este medicamento fuera del alcance de los niños [8].

El envase de Fintepla también contiene jeringas de 3 ml y 6 ml, graduadas por mililitro. La cantidad de medicamento que se administra determinará cuál es la jeringa más apropiada para preparar la dosis. Las dosis de menos de 3 ml se pueden medir con más exactitud con la jeringa de 3 ml [8]. Los farmacéuticos deberían retirar una de las jeringas cuando entreguen este medicamento y dejar solo la de capacidad más apropiada, para prevenir errores en la administración.

Las jeringas graduadas en mililitros son una mala elección para preparar dosis expresadas en mg/kg, ya que los usuarios necesitan convertir la cantidad prescrita en miligramos a la cantidad de mililitros que se deben administrar, lo que aumenta el riesgo de errores. Los cuadros para calcular las dosis que se ofrecen en el RCP ayudan a reducir el riesgo de cometer esos errores, pero estos cuadros no aparecen en el prospecto para el paciente. Para ayudar a prevenir errores con las dosis, la prescripción debería expresar la dosis en mililitros y en miligramos. Esta conversión se podría evitar si la compañía ofreciera jeringas hechas específicamente para administrar Fintepla, graduadas en miligramos [12].

Durante estos ensayos clínicos, se detectaron errores de administración o prescripción en cuatro pacientes que recibieron dosis diarias que sobrepasaban 1 mg/kg de *fenfluramina* [5].

## En la práctica

El síndrome de Dravet es una forma rara y grave de epilepsia. Los datos de evaluación de *fenfluramina* como tratamiento complementario al tratamiento antiepiléptico que no se consideraba lo suficientemente efectivo demostró que reduce la frecuencia general de las crisis convulsivas, pero aumentó la frecuencia del tipo más grave, el estado epiléptico convulsivo: entre 10% y 15% más de pacientes sufrieron estados epilépticos convulsivos durante los ensayos clínicos. Los estudios fueron demasiado cortos (menos de seis meses) para calcular el impacto de las crisis convulsivas graves en el desarrollo psicomotor de los niños. Lo mismo sucede con los efectos adversos cardíacos graves, pero se sabe que su incidencia aumenta con la exposición a *fenfluramina*. El aumento de muertes por causas desconocidas en los grupos expuestos a *fenfluramina* es una señal de seguridad que se debe tener en cuenta. La Autoridad Nacional de Salud de Francia subestimó estos frecuentes efectos adversos graves al evaluar este tratamiento, y se concentró solo en la reducción de la frecuencia de las crisis convulsivas. Las importantes medidas administrativas impuestas por la Comisión Europea para el acceso a este medicamento, así como el monitoreo que se exige, son un indicativo de lo peligrosa que es la *fenfluramina*.

No hay suficiente evidencia sobre la eficacia de la *fenfluramina* para justificar su uso: no debería utilizarse en pacientes con el síndrome de Dravet, aun cuando las convulsiones sigan siendo frecuentes a pesar de haber optimizado el tratamiento.

## Una revisión de la vacuna contra el herpes zóster SHINGRIX (A review of the shingles Vaccine SHINGRIX)

*Worst Pills, Best Pills Newsletter*, febrero de 2022

*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags:** varicela, culebrilla, Zostavax, neuralgia postherpética, aciclovir, Zovirax, valaciclovir, Valtrex, famciclovir, neuropatía óptica isquémica, gota, Guillain-Barré

La vacuna recombinante contra el zóster, SHINGRIX, es muy eficaz para prevenir la infección vírica por herpes zóster - conocida comúnmente como culebrilla-, así como las complicaciones graves de la infección a largo plazo. La vacuna también conlleva un riesgo muy bajo de efectos adversos graves. Por ello, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha llegado a la conclusión de que los beneficios de la vacunación con Shingrix superan los riesgos.

La FDA aprobó inicialmente la comercialización de Shingrix en 2017, para la prevención del herpes zóster en adultos de 50 años o más [1]. En julio de 2021, la FDA aprobó el uso de la vacuna en adultos de 18 años o más que tienen o tendrán un mayor riesgo de padecer herpes zóster debido a una inmunodeficiencia o inmunosupresión causada por una enfermedad o terapia existente conocida (individuos inmunocomprometidos) [2].

Shingrix, que incluye una versión sintética purificada de una proteína que se encuentra en la superficie externa del virus de la varicela-zóster que causa el herpes zóster [3], sustituyó a la antigua vacuna contra el herpes zóster, ZOSTAVAX, que contenía una forma debilitada del virus y fue retirada del

## Notas.

**a-** Cuando el tratamiento farmacológico falla, se ofrece una dieta ketogénica y estimulación vagal [ref 6].

## Búsqueda de la literature hasta el 2 de agosto de 2021

1. In response to our request for information, Zogenix provided us with no documentation on its product.
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. EMA “Orphan maintenance assessment report for Fintepla. EU/3/13/1219” 18 December 2020: 15 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Prolonged seizures. A benzodiazepine first” *Prescrire Int* 2018; 27 (191): 78.
5. US FDA - CDER “Application number 212102Orig1s000. Clinical review(s)” 8 December 2020: 162 pages.
6. EMA - CHMP “Public assessment report for Fintepla. EMEA/H/C/003933/0000” 15 October 2020: 101 pages.
7. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Fintepla” 19 May 2021: 43 pages. 7- Prescrire Editorial Staff “The amphetamine appetite suppressant saga” *Prescrire Int* 2004; 13 (69): 26-29.
8. EMA “SPC + PIL-Fintepla” 28 May 2021: 42 pages.
9. US FDA - CDER “Application number 212102Orig1s000. Statistical review(s)” 8 December 2020: 27 pages.
10. Prescrire Editorial Staff “Solriamfetol (Sunosi°) and sleepiness due to narco lepsy or sleep apnoea. An amphetamine with poorly documented cardiovascular harms” *Prescrire Int* 2021; 30 (228): 173-174.
11. Prescrire Rédaction “Patients épileptiques” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2021.
12. Prescrire Editorial Staff “French drug agency’s recommendations on dosing devices: a step forward” *Prescrire Int* 2017; 26 (185): 221.

mercado estadounidense en 2020 porque era mucho menos eficaz que Shingrix, especialmente en los adultos mayores [4].

Shingrix se administra como inyección en la parte superior del brazo, en dos dosis separadas por entre dos y seis meses en adultos que no están inmunodeprimidos, y por uno o dos meses en personas inmunodeprimidas [5].

## Datos importantes sobre el herpes zóster

El herpes zóster es una infección provocada por el virus herpes llamado varicela-zóster, el mismo virus que causa la varicela. Una vez se resuelve la varicela, el virus permanece latente en los nervios del cuerpo durante años, o incluso décadas, sin causar síntomas [6]. El virus suele reactivarse en los adultos, causando la dolorosa afección conocida como herpes zóster o culebrilla. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estiman que alrededor de un tercio de los residentes en EE UU desarrollarán herpes zóster durante su vida [7].

El herpes zóster se suele desarrollar formando una sola franja alrededor de un lado del cuerpo o en un lado de la cara, y suele empezar con dolor, picor u hormigueo, antes de manifestarse como una erupción en la misma zona al cabo de varios días [8]. La erupción consiste en ampollas que suelen formar costras en un plazo de siete a diez días, y suele desaparecer por completo, incluso sin tratamiento, en un plazo de dos a cuatro semanas [9].

Otros síntomas pueden ser fiebre, dolor de cabeza, escalofríos y malestar estomacal.

La complicación más frecuente del herpes zóster es el dolor del nervio afectado a largo plazo, una afección conocida como neuralgia postherpética [10]. Esta complicación se produce en aproximadamente el 10-18% de las personas que padecen herpes zóster [11]. El dolor de la neuralgia postherpética puede persistir durante meses o años, una vez se haya resuelto la erupción, y puede ser grave y debilitante, interfiriendo en la vida diaria. El riesgo de neuralgia postherpética aumenta con la edad, así como la gravedad y la duración de esta complicación. El herpes zóster en la cara puede afectar al ojo y causar pérdida de visión. En muy raras ocasiones, el herpes zóster puede provocar neumonía, pérdida de audición, inflamación cerebral y la muerte [12].

El herpes zóster se puede tratar y se puede acortar la duración y la gravedad de la infección con varios antivirales, como aciclovir (Zovirax), valaciclovir (Valtrex) y famciclovir (disponible sólo como genérico) [13], pero la prevención con la vacuna contra el herpes zóster es más eficaz.

### Beneficios clínicos importantes

La eficacia de Shingrix administrada en dos dosis, separadas por dos meses en adultos de 50 años o más que no están inmunodeprimidos se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorios. En el primero se inscribieron aproximadamente 14.800 sujetos de 50 años o más, y en el segundo casi 13.200 sujetos de 70 años o más [14]. En cada ensayo, la mitad de los sujetos recibió dos dosis de Shingrix, y la otra mitad recibió dos inyecciones de placebo. Se dio seguimiento a los sujetos durante una media de tres años en el primer ensayo y de unos cuatro años en el segundo [15].

Los resultados de estos dos ensayos revelaron que Shingrix era un 97% eficaz en la prevención del herpes zóster en sujetos de 50 a 69 años, y un 90% eficaz en sujetos de 70 años o más [16]. La vacuna también era un 100% eficaz para prevenir la neuralgia postherpética en sujetos de 50 a 69 años, y un 89% eficaz en sujetos de 70 años o más [17].

La eficacia de Shingrix administrada en dos dosis separadas por un mes se evaluó en adultos inmunodeprimidos de 18 años o más en otros dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo. En el primero, en el que inscribieron aproximadamente 1.720 sujetos inmunodeprimidos por haber recibido un trasplante reciente de células madre sanguíneas, se observó que Shingrix tenía una eficacia del 68% en la prevención del herpes zóster y del 89% en la prevención de la neuralgia postherpética [18]. En el segundo ensayo participaron 515 sujetos inmunodeprimidos por haber recibido tratamiento contra un cáncer de células sanguíneas (por ejemplo, leucemia o linfoma) y se observó que Shingrix tenía una eficacia del 87% en la prevención del herpes zóster [19].

### Perfil de seguridad

Al igual que muchas vacunas, Shingrix suele provocar múltiples efectos adversos a corto plazo, incluyendo los siguientes:

- dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección
- dolores musculares generalizados
- fatiga

- dolor de cabeza
- fiebre
- escalofríos
- síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal [20].

En la mayoría de los pacientes, estos efectos adversos fueron de leves a moderados.

En total, en los grandes ensayos clínicos de Shingrix en los que participaron sujetos de 50 años o más que no estaban inmunodeprimidos, se inscribieron más de 14.000 sujetos en los grupos que recibieron la vacuna y 14.000 en los grupos placebo [21]. Cabe destacar que los acontecimientos adversos relacionados con la gota o la artritis gotosa durante los 30 días siguientes a la inyección de Shingrix o placebo se produjeron en 27 sujetos del grupo que recibió la vacuna y sólo en ocho del grupo placebo [22]. Asimismo, se notificó neuropatía óptica isquémica (daño en el nervio óptico debido a la disminución del flujo sanguíneo, que puede dar lugar a un deterioro de la visión) durante los 50 días siguientes a la inyección en tres sujetos del grupo que recibió la vacuna y en ningún sujeto del grupo placebo. En general, en los 365 días siguientes a la última dosis de la vacuna o del placebo, no hubo diferencias en las tasas de muerte o de acontecimientos adversos graves entre los sujetos del grupo que recibió la vacuna y los que estaban en el grupo placebo [23].

En los ensayos clínicos más pequeños de Shingrix con adultos inmunodeprimidos, en el grupo que recibió la vacuna se observaron efectos adversos similares a corto plazo [24]. El único hallazgo de seguridad que merece la pena resaltar fue una frecuencia ligeramente mayor de neumonía, en los 30 días posteriores a la vacunación entre los sujetos del grupo que recibió la vacuna comparado con los del grupo placebo.

**Síndrome de Guillain-Barré.** Es importante destacar que los datos de un estudio postcomercialización que analizó los datos de las facturas médicas de los beneficiarios de Medicare que habían sido vacunados con Shingrix entre octubre de 2017 y febrero de 2020 detectaron un aumento muy pequeño en el riesgo de desarrollar el síndrome de Guillain-Barré dentro de los 42 días posteriores a la vacunación [25]. Específicamente, los investigadores del estudio estimaron que hubo tres casos adicionales de síndrome de Guillain-Barré por cada millón de dosis de Shingrix administradas a adultos de 65 años o más, más allá de lo que normalmente se esperaría en esta población.

El síndrome de Guillain-Barré es un trastorno poco frecuente por el que el sistema inmunitario del organismo ataca los nervios. Se ha relacionado con diversas infecciones víricas, como la gripe y el covid-19, y ocurre raramente tras la administración de otras vacunas, incluida la de la gripe [26]. Los síntomas incluyen debilidad y hormigueo en brazos y piernas, que puede progresar hasta la parálisis completa [27]. La mayoría de las personas se recuperan con tratamiento, pero el síndrome es mortal hasta en un 7% de los casos [28].

### Lo que puede hacer [29]

Si tiene 50 años o más, y no está inmunodeprimido debe vacunarse con dos dosis de Shingrix, incluso si ha tenido un episodio previo de herpes zóster, ha recibido una dosis previa de

la antigua vacuna contra el herpes zóster Zostavax o no estás seguro de haber tenido varicela.

No debe recibir Shingrix si está experimentando un episodio de herpes zóster; en su lugar, hable con su médico sobre si le debe recetar uno de los antivirales aprobados para el tratamiento del herpes zóster. Shingrix se puede administrar después de haberse recuperado del herpes zóster.

Tampoco debe recibir Shingrix si ha tenido una reacción alérgica grave a una dosis anterior de Shingrix, o si se sabe que no tiene anticuerpos en la sangre contra el virus de la varicela-zóster (en su lugar debe recibir la vacuna contra el virus de la varicela [Varivax] para prevenir la varicela).

Si tiene 18 años o más y puede estar inmunodeprimido, pregunte a su médico si debe vacunarse con Shingrix.

## Referencias

1. Food and Drug Administration. Approval letter for the biologics license application for Zoster Vaccine Recombinant, Adjuvanted. October 20, 2017. <https://www.fda.gov/media/108274/download>. Accessed December 7, 2021.
2. Food and Drug Administration. Approval letter for supplement for the biologics license application for Zoster Vaccine Recombinant, Adjuvanted. July 23, 2021. <https://www.fda.gov/media/151063/download>. Accessed December 7, 2021.
3. Food and Drug Administration. Summary basis for regulatory action for Shingrix, BLA 125614/0. October 20, 2017. <https://www.fda.gov/media/108954/download>. Accessed December 7, 2021.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine and preventable disease. What everyone should know about Zostavax. October 5, 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/public/zostavax/index.html>. Accessed December 7, 2021.
5. GlaxoSmithKline. Label: Zoster Vaccine Recombinant, Adjuvanted (SHINGRIX). July 2021. <https://www.fda.gov/media/108597/download>. Accessed December 7, 2021.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Shingles (herpes zoster). Transmission. July 1, 2019. <https://www.cdc.gov/shingles/about/transmission.html>. Accessed December 7, 2021.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Shingles (herpes zoster). About shingles (herpes zoster). June 26, 2019. <https://www.cdc.gov/shingles/about/index.html>. Accessed December 7, 2019.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Shingles (herpes zoster). Signs & symptoms. July 1, 2019. <http://www.cdc.gov/shingles/about/symptoms.html>. Accessed December 7, 2021.
9. Ibid.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Shingles (herpes zoster). Complications of shingles. July 1, 2019. <https://www.cdc.gov/shingles/about/complications.html>. Accessed December 7, 2021.
11. Ibid.
12. Ibid.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Shingles (herpes zoster). Treating shingles. July 1, 2019. <https://www.cdc.gov/shingles/about/treatment.html>. Accessed December 7, 2021.
14. Food and Drug Administration. Summary basis for regulatory action for Shingrix, BLA 125614/0. October 20, 2017. <https://www.fda.gov/media/108954/download>. Accessed December 7, 2021.
15. Food and Drug Administration. BLA clinical review memorandum for Shingrix, BLA 125614. October 20, 2017. <https://www.fda.gov/media/108786/download>. Accessed December 7, 2021.
16. Food and Drug Administration. Summary basis for regulatory action for Shingrix, BLA 125614/0. October 20, 2017. <https://www.fda.gov/media/108954/download>. Accessed December 7, 2021.
17. Ibid.
18. Food and Drug Administration. BLA clinical review memorandum for supplemental BLA 125614/398. July 23, 2021. <https://www.fda.gov/media/151234/download>. Accessed December 7, 2021.
19. Ibid.
20. Food and Drug Administration. Summary basis for regulatory action for Shingrix, BLA 125614/0. October 20, 2017. <https://www.fda.gov/media/108954/download>. Accessed December 7, 2021.
21. Ibid.
22. Ibid.
23. Ibid.
24. Food and Drug Administration. BLA clinical review memorandum for supplemental BLA 125614/398. July 23, 2021. <https://www.fda.gov/media/151234/download>. Accessed December 7, 2021.
25. Goud R, Lufkin B, Duffy J, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome following recombinant zoster vaccine in Medicare beneficiaries. JAMA Intern Med. November 1, 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6227. Published online ahead of print.
26. Mayo Clinic. Guillain-Barré syndrome. July 23, 2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/guillain-barre-syndrome/symptoms-causes/syc-20362793>. Accessed December 7, 2021.
27. Ibid.
28. Ibid.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and preventable diseases. Shingrix recommendations. October 5, 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/recommendations.html>. Accessed December 7, 2021

## Resistencia Antimicrobiana

### Manual de la OMS para la implementación de los planes de acción nacionales para combatir la resistencia a los antimicrobianos: orientaciones para el sector de la salud humana

(WHO implementation handbook for national action plans on antimicrobial resistance: guidance for the human health sector)  
WHO, febrero 2022

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240041981>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)

**Tags:** Asamblea Mundial de la Salud, OMS, Organización Mundial de la Salud, antibióticos, resistencia a los antibióticos, infecciones resistentes

#### Resumen

En 2015, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó el Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, en el que se pedía a los países que elaboraran y aplicaran planes de acción nacionales para combatir la resistencia antimicrobiana. Para la mayoría de los países, el mayor desafío no es el desarrollo de un plan de acción nacional, si no la implementación de un plan que priorice las actividades en base a la evidencia existente, el monitoreo sistemático de los avances y garantizando la sostenibilidad de los esfuerzos.

El objetivo de esta publicación es ofrecer una estrategia práctica y gradual para la aplicación de los planes de acción nacionales para combatir la resistencia antimicrobiana en el sector de la salud humana; y proporcionar un proceso y una recopilación de

las herramientas existentes de la OMS para priorizar, costear, implementar, supervisar y evaluar las actividades del plan de acción nacional.

Los destinatarios de la publicación son las partes interesadas nacionales y subnacionales que trabajan en la lucha contra la resistencia antimicrobiana en el sector de la salud humana. Esto incluye a las autoridades de salud nacionales, a los grupos de coordinación multisectorial nacionales, los expertos técnicos de alto nivel y los responsables de la formulación de políticas que participan en la ejecución de las actividades relativas a la resistencia antimicrobiana en todos los niveles del sistema de salud, y a los que colaboran en su implementación, con el objetivo de acelerar la implementación sostenible y el seguimiento y la evaluación de los planes de acción nacionales para combatir la resistencia antimicrobiana.

El libro está disponible en inglés en el enlace que aparece en el encabezado. Próximamente estará disponible en español.

### Carga mundial de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en 2019: un análisis sistemático

(Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis)

Murray C et al. Antimicrobial Resistance Collaborators.

Lancet. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)

**Tags:** resistencia a los antibióticos, infecciones resistentes a los antibióticos, carga de enfermedad, RAM, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, meticilina, tuberculosis multirresistente, cefalosporinas a los carbapenemes, fluoroquinolonas

#### Resumen

**Antecedentes.** La resistencia a los antimicrobianos (RAM) representa una importante amenaza para la salud humana en todo el mundo. En publicaciones anteriores se ha calculado el efecto de la RAM en la incidencia, las muertes, la duración de la estada hospitalaria y los costes de la atención en salud para combinaciones específicas de patógenos y fármacos, en determinados lugares. Hasta donde sabemos, este estudio es el que hasta ahora ha realizado las estimaciones más completas de la carga para la salud que representa la RAM.

**Métodos.** Se estimaron las muertes y los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) atribuibles y asociados a las RAM para 23 patógenos y 88 combinaciones patógeno-fármaco en 204 países y territorios en 2019. Obtuvimos datos de revisiones sistemáticas de la literatura, sistemas hospitalarios, sistemas de vigilancia y otras fuentes, que en total representan 471 millones

de registros individuales o microorganismos aislados y 7.585 años-estudio-localización. Utilizamos modelos estadísticos predictivos para estimar la carga de la RAM para todos los lugares, incluyendo aquellos para los que no teníamos información.

Nuestra estrategia puede dividirse en cinco componentes generales:

- el número de muertes en presencia de una infección,
- la proporción de muertes por infección atribuibles a un síndrome infeccioso determinado,
- la proporción de muertes por síndrome infeccioso atribuibles a un patógeno determinado,
- el porcentaje de un patógeno determinado resistente a un antibiótico de interés y
- el exceso de riesgo de muerte o de duración de una infección asociado a esta resistencia.

Utilizando estos componentes, estimamos la carga de la enfermedad basándonos en dos elementos: las muertes atribuibles a la RAM (utilizando un escenario alternativo en el que todas las infecciones resistentes a los medicamentos fueron sustituidas por infecciones susceptibles a los mismos), y las muertes asociadas a la RAM (basadas en un escenario alternativo

en el que todas las infecciones resistentes a los medicamentos fueron sustituidas por ninguna infección). Se generaron intervalos de incertidumbre (UI) del 95% para las estimaciones finales, como los valores ordenados en las posiciones 25 y 975 de 1.000 extracciones posteriores, y se validaron los modelos de forma cruzada para asegurar validez predictiva fuera de la muestra. Presentamos las estimaciones finales agregadas a nivel global y regional.

### Resultados

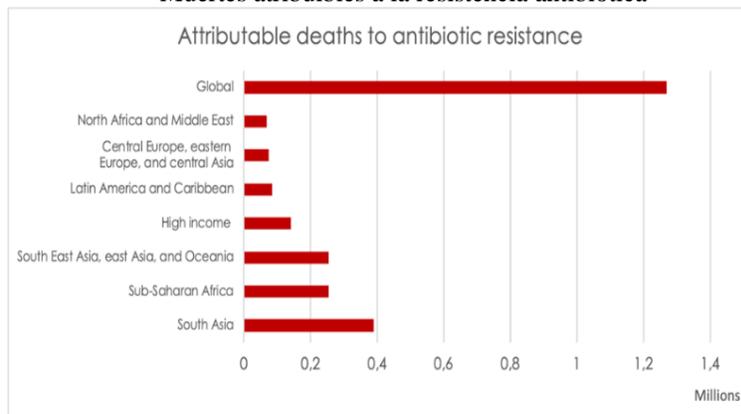
En base a nuestros modelos estadísticos predictivos, se estimó que hubo 4,95 millones (3,62-6,57) de muertes asociadas con la RAM bacteriana en 2019, incluyendo 1,27 millones (95% UI 0,911-1,71) de muertes atribuibles a una RAM bacteriana. A nivel regional, estimamos que la tasa de mortalidad en todas las edades atribuible a la resistencia era más alta en el África subsahariana occidental, con 27,3 muertes por 100 000 (20,9-35,3), y la más baja en Australasia, con 6,5 muertes (4,3-9,4) por 100 000. Las infecciones de las vías respiratorias inferiores representaron más de 1,5 millones de muertes asociadas a la resistencia en 2019, lo que las convierte en el síndrome infeccioso más grave.

Los seis patógenos que ocasionaron con mayor frecuencia las muertes asociadas a la resistencia (*Escherichia coli*, seguido de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*) fueron responsables de 929.000 (660.000-1.270.000) muertes atribuibles a la RAM y de 3,57 millones (2,62-4,78) muertes asociadas a la RAM en 2019. Una combinación patógeno-fármaco, *S aureus* resistente a la meticilina, causó más de 100.000 muertes atribuibles a la RAM en 2019, mientras que otras seis causaron cada una entre 50.000 y 100.000 muertes: tuberculosis multiresistente, excluyendo la tuberculosis ampliamente resistente a los medicamentos, *E coli* resistente a las cefalosporinas de tercera generación, *A baumannii* resistente a los carbapenemes, *E coli* resistente a las fluoroquinolonas, *K pneumoniae* resistente a los carbapenemes y *K pneumoniae* resistente a las cefalosporinas de tercera generación.

**Interpretación.** Hasta donde sabemos, este estudio es la primera evaluación exhaustiva de la carga mundial de la RAM, así como una evaluación de la disponibilidad de datos. La RAM es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, con las mayores cargas en los entornos de bajos recursos. Entender la carga de la RAM y las principales combinaciones de patógenos y fármacos que contribuyen a ella es crucial para tomar decisiones políticas informadas y específicas para cada lugar, en particular para los programas de prevención y control de infecciones, el acceso a los antibióticos esenciales y la investigación y el desarrollo de nuevas vacunas y antibióticos. En muchos entornos de bajos ingresos existen graves carencias de datos, lo que pone de relieve la necesidad de ampliar la capacidad de los laboratorios de microbiología y los sistemas de recogida de datos para mejorar nuestra comprensión de esta importante amenaza para la salud humana.

**Nota de Salud y Fármacos.** Un artículo publicado el 20 de enero por React (<https://www.reactgroup.org/news-and-views/news-and-opinions/year-2022/antibiotic-resistance-claims-more-than-1-2-million-lives-a-year-says-new-large-study/>) añade los siguientes detalles:

### Muertes atribuibles a la resistencia antibiótica



Principales enfermedades que causan muertes por resistencia a los antibióticos incluyen:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior (como la neumonía)
- Infecciones del torrente sanguíneo
- Infecciones intraabdominales
- Infecciones del tracto urinario
- Tuberculosis
- Infecciones de la piel
- Meningitis y otras infecciones bacterianas del sistema nervioso central
- Fiebre tifoidea y otras infecciones invasivas por *Salmonella*
- Diarrea
- Infecciones cardíacas
- Infecciones óseas y articulares

El Lancet también publicó una editorial sugiriendo que el Fondo Global debería incluir la resistencia antimicrobiana [1], y lo resumimos a continuación. La amenaza de la RAM se conoce desde hace tiempo. Los informes de la Comisión de Enfermedades Infecciosas de The Lancet sobre la resistencia a los antibióticos de 2013 y el informe O'Neill de 2016 han hecho recomendaciones que incluyen incrementar la concienciación pública, mejorar la vigilancia, mejorar los diagnósticos, hacer un uso más racional de los antibióticos, proporcionar acceso a agua potable y saneamiento, adoptar la iniciativa "Una sola salud" e invertir en nuevos antimicrobianos y vacunas.

Durante la última década ha habido algunas respuestas dignas de mención. En 2015, la OMS puso en marcha el Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos y su Uso. También en 2015 se creó el Fondo Fleming (un programa que apoya a 24 países de África y Asia para hacer frente a la RAM); y en diciembre de 2021, los ministros de Finanzas del G7 emitieron declaraciones para apoyar el desarrollo de los antibióticos. Pero la acción ha sido episódica y desigual, lo que ha dado lugar a desigualdades globales en la RAM; y la innovación ha sido extremadamente lenta. Sólo se dispone de vacunas para uno de los seis principales patógenos descritos en el estudio. La reserva clínica de antibióticos es demasiado pequeña para hacer frente a la creciente aparición y propagación de la RAM.

Los líderes nacionales tienen ahora la obligación de hacer que la RAM ocupe un lugar más importante en sus agendas políticas. Hay que acelerar los esfuerzos de investigación para abordar las

lagunas de conocimiento e innovación, y para informar sobre las políticas y las prácticas. Se debe garantizar el acceso a antibióticos eficaces. Por encima de todo, la RAM debe ser vista como un problema global, que necesita un plan coherente a nivel mundial, siguiendo la estrategia de "Una sola salud".

Hay que aprovechar una oportunidad inmediata. A finales de este año, el Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria celebrará su séptima reunión de reposición. Es probable que el foco de atención para invitar a los donantes a invertir se mantenga en las tres enfermedades en las que ha estado trabajando. Sin embargo, el Fondo está estudiando cómo ampliar su cometido en respuesta a un contexto mundial muy diferente, en particular, la necesidad de adoptar nuevas medidas para reforzar la preparación ante las pandemias y crear sistemas de salud resistentes en una época de crisis climática. En 2022 también se cumple el 20º aniversario de la creación del Fondo Mundial. Ahora es el momento adecuado para revisar su objetivo

fundamental. El Fondo se creó para invertir en programas destinados a acabar con las enfermedades infecciosas que causan la mayor carga de enfermedad y muerte, especialmente en los países de ingresos bajos y medios. Ha demostrado ser un instrumento muy eficaz para proteger a las poblaciones susceptibles de padecer enfermedades prevenibles y tratables. La carga actual de la RAM y su amenaza futura deberían ser un estímulo urgente para revisar y ampliar la misión del Fondo Mundial. Ha llegado el momento de que el Fondo asuma la RAM como una de sus principales responsabilidades. Y los donantes deberían invertir generosamente en ese Fondo renovado y revigorizado.

#### Referencia

1. The Lancet. Antimicrobial resistance: time to repurpose the Global Fund. Lancet. 2022 Jan 22;399(10322):335. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00091-5. PMID: 35065769.

### Prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos en la Atención Primaria de Salud: evidencia para políticas

*(Prevenção e controle de resistência aos antimicrobianos na Atenção Primária à Saúde: evidências para políticas)*

Araújo BC, Melo RC, Bortoli MC, Bonfim JRA, Toma TS.

*Cien Saude Colet.* 2022 Jan;27(1):299-314. doi: 10.1590/1413-81232022271.22202020.

<https://doi.org/10.1590/1413-81232022271.22202020>

*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags:** resistencia a los antibióticos, infecciones resistentes, biomarcadores, revisión sistemática, reducir el consumo de antimicrobianos

#### Resumen

La resistencia a los antimicrobianos es un problema mundial que pone en peligro la salud de la población. El objetivo de este artículo es identificar y evaluar las estrategias de prevención y control de la resistencia microbiana, así como los obstáculos para su aplicación en los servicios de Atención Primaria de Salud (APS). Se realizó una síntesis de la evidencia para contribuir al diseño de las políticas. Las búsquedas de evidencia se realizaron en noviembre/diciembre de 2018 en 13 bases de datos. A través de un diálogo deliberativo se validaron los resultados y estudiaron las barreras y los facilitadores de la implementación de las estrategias. Las 13 revisiones sistemáticas que se

incluyeron mostraron que las intervenciones centradas en la educación, el uso de sistemas electrónicos y biomarcadores redujeron el consumo y la prescripción de antimicrobianos.

La expectativa de los usuarios/cuidadores de recibir recetas de antibióticos es un obstáculo para la implementación, y las acciones educativas que involucran a los profesionales de la salud son facilitadoras. El uso racional de los medicamentos en la APS es necesario para evitar que los microorganismos desarrollen resistencia a los antibióticos. Las intervenciones identificadas en este estudio pueden aplicarse por separado o en conjunto, dependiendo del contexto local.

Documento disponible en portugués en el enlace que aparece en el encabezado

### Estado del arte: programas nacionales de infecciones y resistencia bacteriana en América Latina

María del Pilar Torres Navarrete

Documento inédito

<https://repository.usta.edu.co/bitstream/handle/11634/43807/2022mariatorres.pdf?sequence=1>

#### Conclusiones

En primer lugar se resalta que a pesar de que la resistencia a los antimicrobianos ha sido un tema de interés en salud pública desde hace casi tres décadas, de que la elaboración del plan de acción mundial se divulgó en 2015 con urgencia de elaboración e implementación por parte de los países miembros en plazo máximo de dos años, en la búsqueda realizada no se encuentran la totalidad de planes de acción de los países.

En segundo lugar, durante la revisión de la literatura y avances de los planes de acción nacionales encontrados se evidencia una fortaleza en los procesos de prevención, control de infecciones y de vigilancia de resistencia antimicrobiana en el sector salud con

avances en las acciones establecidas, pero aún imperceptible el avance en el sector animal y agroalimentario.

En cuanto a la estrategia de educación para prescriptores, estudiantes y comunidad en el manejo adecuado de antimicrobianos continúa siendo de gran importancia e impacto para lograr disminuir el riesgo de resistencia antimicrobiana, pero considero que aún se deben reforzar estos procedimientos a nivel institucional, con el apoyo de la academia.

En tercer lugar, mencionar que durante la revisión se identificó un documento estructurado como marco conceptual de seguimiento y evaluación de planes de acción nacionales sobre la

resistencia a los antimicrobianos con variables establecidas de planificación (punto de partida), aportación (recursos básicos), proceso (actividades), producto (resultados esperados del programa), resultados (respecto a la población) y repercusiones (efecto final a largo plazo) por cada uno de los objetivos (OPS & OMS, 2017) y se revisaron algunos de los cuestionarios remitidos con los avances del plan de acción nacional de algunos de los países revisados, no se logró identificar un informe relacionado con el avance de acuerdo con la matriz establecido por algunos de los países ni con la matriz mundial anteriormente mencionada.

En cuarto lugar, he de destacar que, aunque existe una gran publicación de los estudios de resistencia bacteriana, los planes de acción y la evaluación del avance de estos fueron difíciles de descargar desde la búsqueda sistemática realizada.

Finalmente, es relevante constatar que se ha logrado validar y

confirmar el argumento propuesto en el planteamiento de esta revisión, pues a pesar de la vigilancia de resistencia bacteriana, de los programas de control y prevención de infecciones asociadas a la atención en salud, de la elaboración e implementación de planes de acción relacionados son estos estrategias y a otras múltiples acciones no se evidencia un impacto frente a la contención o disminución de la resistencia antimicrobiana, ni una efectiva comunicación y articulación al respecto, adicionalmente el panorama actual, el cual incluye la pandemia por SARS CoV2, no es muy alentador puesto que se han evidenciado mecanismos nuevos de resistencia, aumento de la incidencia de casos de resistencia bacteriana en varios de los países revisados y dificultades en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, además de la identificación de factores estructurales que afectan esta situación.

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

## Prescripción

### Biotina: interferencia en pruebas de laboratorio

*Rev Prescrire* 2022; 31 (233): 21

*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags: vitamina H, vitamina B8, diagnóstico errado, tiroides, problema endocrino, afección cardiovascular, infecciones, cáncer, anemia, infertilidad, histopatología, análisis de sangre**

En febrero de 2021, Public Citizen, una organización de defensa del consumidor de EE UU, publicó un recordatorio sobre la interferencia de la biotina (vitamina H o B8) en las pruebas de laboratorio [1].

Muchos análisis de laboratorio usan biotina por su capacidad para unirse a una gran cantidad de sustancias, pero si hay grandes cantidades en las muestras de plasma puede interferir con estas pruebas. Afecta principalmente las pruebas que se hacen para: el diagnóstico y seguimiento de trastornos cardiovasculares, endocrinos (especialmente de la tiroides), neoplásicos e infecciosos; la identificación de las causas de la anemia o la infertilidad; la investigación de trastornos del metabolismo óseo o un síndrome inflamatorio. Por ejemplo, en un paciente que tomaba biotina, se obtuvo un resultado incorrecto que indicó un nivel bajo de troponina cardíaca: esto ocasionó que no se diagnosticara un infarto de miocardio y fue mortal para el paciente. Varias pruebas usadas en histopatología también se pueden considerar inexactas [1,2].

La biotina es una vitamina que se encuentra generalmente en el alimento, y es sintetizada por la flora intestinal. La deficiencia de biotina es muy rara, fuera de los casos de deficiencia de biotinidasa heredada o de nutrición parenteral prolongada [3]. Se

manifiesta como trastornos cutáneos, alopecia, conjuntivitis, ataxia, y retraso del crecimiento en los niños [3,4]. La ingesta diaria recomendada de biotina para los adultos es 0,03 mg, según la FDA, y 0,04 mg, según la Agencia de Alimentos, Salud Ambiental y Ocupacional y Seguridad (ANSES, por sus siglas en francés) de Francia. La biotina se comercializa como medicamento o suplemento dietético; a veces las dosis son cientos de veces superiores a la ingesta diaria recomendada [6].

**En la práctica**, cuando se tenga que realizar un análisis de sangre, es recomendable hablar con el paciente sobre el riesgo de obtener un resultado erróneo si toma biotina y notificar al laboratorio cuando sea necesario.

#### Referencias

1. "High-dose biotin supplements can cause inaccurate laboratory test results" *Worst Pills, Best Pills News* 2021; 27 (2): 5-6.
2. ANSM "RCP Qizenday" June 2016 + "RCP-Biotine Bayer 5 mg" 6 June 2019: 11 pages.
3. "Biotin". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 11 April 2021: 3 pages.
4. Anses "Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux" 22 April 2021. www.anses.fr accessed 11 May 2021: 26 pages.
5. U.S. Food and Drug Administration "The FDA warns that biotin may interfere with lab tests: FDA Safety Communication" 5 November 2019. www.fda.gov: 4 pages.
6. Biotine 10 mg 200 comprimés" fairvital.com accessed 4 May 2021: 4 pages.

## El caótico mundo de las guías de práctica clínica

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)

**Tags:** directrices clínicas, hipertensión, Malasia, recomendaciones contradictorias, conflictos de interés, elaboración de guías clínicas, Colegio Americano de Cardiología, Asociación Americana del Corazón, Sociedad Europea de Cardiología, Sociedad Europea de Hipertensión, Sociedad Internacional de Hipertensión, medicina basada en la evidencia

A continuación, resumimos un comentario que Alan Cassels et al. publicaron recientemente en Statnews [1]. Según estos autores, el mundo de las guías de práctica clínica es un caos, y afecta a todas las especialidades, independientemente de la complejidad de la patología.

Estos autores ilustran el problema utilizando el ejemplo de las guías para el tratamiento de la hipertensión arterial sin complicaciones. Según ellos, las guías difieren enormemente, dependiendo de quién haya financiado a la organización que las elabora, de si los responsables de las guías han utilizado la mejor evidencia disponible, y de si los autores tienen conflictos de interés, especialmente de tipo financiero.

Decenas de países han elaborado guías para diagnosticar y tratar la hipertensión, pero son diferentes en cada país y ninguna se ha reconocido como óptima. Un estudio reciente reveló un enorme desacuerdo entre las recomendaciones de las guías de práctica clínica elaboradas por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón, la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión, y la Sociedad Internacional de Hipertensión [2]. Estas tres guías discrepan, entre otras cosas, en: los niveles de presión arterial que desencadenan el inicio del tratamiento; el fármaco -o los fármacos- recomendado para iniciar la terapia; el nivel de presión arterial que se quiere alcanzar con el tratamiento; y la puntuación de estimación del riesgo cardiovascular que se debe utilizar para guiar el tratamiento.

Cassels et al [1] detectaron diferencias importantes entre las guías para la hipertensión que se utilizan en Malasia y en Canadá, y en su forma de su elaboración. Muchos investigadores, incluyendo los de la Fundación Cochrane, consideran que hay

que tomar decisiones en base a la evidencia existente, y si bien la guía de Malasia citaba muchas revisiones sistemáticas, la guía canadiense solo citaba unas pocas. Los autores sugieren que los conflictos de interés podrían explicar estas diferencias. El grupo de hipertensión de Canadá está financiado en gran medida por varias empresas farmacéuticas que producen antihipertensivos y 33 de 82 (40%) de los autores tienen vínculos financieros con la industria farmacéutica. En cambio, el grupo de Malasia declaró haber recibido financiación de una empresa farmacéutica y sólo permitió la participación de expertos sin conflictos de interés, ya fueran financieros o profesionales.

Las empresas farmacéuticas que "patrocinan" las guías lo hacen con cargo a sus presupuestos de marketing, por lo que se puede inferir que esperan recuperar su inversión a través de las ventas.

El mundo necesita una guía única e independiente para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión, que esté basada en la evidencia y se centre únicamente en las necesidades del paciente hipertenso. Hay expertos independientes que pueden elaborarlas, Malasia lo ha hecho.

Cassels et al [1] consideran que el caos en la elaboración de guías afecta a todas las especialidades y piensan que debería haber un esfuerzo coordinado a nivel internacional para elaborar guías basadas en la evidencia, que no se vean influenciadas por los conflictos de interés de los grupos que las elaboran y/o las financian, y que sean redactadas por expertos independiente.

### Documento Fuente

1. Cassels A, Ben-Eltriki M, Wright JM. Development of clinical practice guidelines 'is a mess', Statnews, 8 de febrero de 2022 <https://www.statnews.com/2022/02/08/development-clinical-practice-guidelines-is-a-mess/>

### Referencia

2. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 18;73(23):3018-3026. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.507. PMID: 31196460.

## Cómo las aplicaciones de salud mental pueden acelerar la cascada de prescripción psiquiátrica

(How mental health apps can accelerate the psychiatric prescribing cascade)

Judith Garber

Lown Institute, 18 de marzo de 2022

<https://lowninstitute.org/how-mental-health-apps-can-accelerate-the-psychiatric-prescribing-cascade/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)

**Tags:** Cerebral, sobrediagnóstico, sobretatamiento, ayudas al diagnóstico, servicios psiquiátricos, TADH, fraude, Hims, Kick y Roman, anfetaminas, aplicaciones de salud, telemedicina

En EE UU es difícil acceder a los servicios de salud mental. A pesar de la Ley de Servicios de Salud Asequibles incluyó reglas de "paridad en la salud mental" para garantizar que los planes de seguros incluyeran estos servicios, muchos no las cumplen. Los que dependen de un seguro público, tienen aún más dificultades

para acceder a estos servicios porque no todos los proveedores aceptan Medicaid.

Se ha considerado que las aplicaciones que conectan a las personas con los proveedores de servicios de salud mental son una forma de mejorar el acceso a estos necesarios servicios. Sin embargo, una investigación reciente de Bloomberg [1] sobre la popular aplicación de salud mental *Cerebral* reveló que promueve un sobretatamiento perjudicial. *Cerebral*, a cambio de

un pago mensual, pone en contacto a los usuarios con un terapeuta y un enfermero/a psiquiátrico/a.

Este artículo está basado en entrevistas a antiguos empleados de Cerebral, quienes dijeron que la empresa daba prioridad a la cantidad sobre la calidad, promoviendo más visitas de pacientes, citas más cortas y más recetas. En un caso, a un usuario de Cerebral se le recetaron tres antidepresivos, un anticonvulsivo y un antipsicótico en el transcurso de tres meses. Uno de estos medicamentos se recetó tras una consulta por vídeo de 18 minutos. El paciente empezó a tener efectos secundarios preocupantes, y tras informar a la enfermera de Cerebral de que tenía alucinaciones auditivas, determinó que necesitaba servicios en persona y eliminó el tratamiento.

*Cerebral* facilita especialmente el acceso a la medicación para el TDAH, y se anuncia en las redes sociales [2] como una plataforma para ayudar a las personas con TDAH no diagnosticado a recibir tratamiento. Sin embargo, exenfermeras de *Cerebral* dijeron a Bloomberg que "temían estar alimentando una nueva crisis de adicción" pues facilitaban mucho el acceso a Adderall y otras anfetaminas.

El grupo de vigilancia Media Matters advirtió recientemente [3] que los anuncios de *Cerebral* y otras aplicaciones de salud mental están "capitalizando el fenómeno TikTok de autodiagnóstico del TDAH". Por ejemplo, uno de estos anuncios anima a las usuarias que se muestran "distráidas, olvidadizas o parlanchinas" a considerar si pueden tener TDAH y buscar un diagnóstico.

*Cerebral* no es la primera aplicación que se sale del sistema de salud tradicional para aparentemente "mejorar el acceso". Empresas como Hims, Kick y Roman prometen una forma más fácil de acceder a medicamentos de venta con receta para afecciones como la caída del cabello, la disfunción eréctil y la ansiedad, conectando directamente con médicos en línea, que recetan medicamentos que se envían directamente al cliente. Expertos [4] han expresado su preocupación por estas aplicaciones por la prescripción fuera de indicación, las visitas demasiado cortas a los pacientes y la falta de regulación del sector.

### **Influencia de las alertas sobre la seguridad de los medicamentos en su utilización: una serie temporal interrumpida internacional y un meta-análisis**

*(Influence of drug safety advisories on drug utilisation: an international interrupted time series and meta-analysis)*

Morrow RL, Mintzes B, Souverein PC, et al

*BMJ Quality & Safety* 2022;31:179-190.

<https://qualitysafety.bmj.com/content/31/3/179>

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

**Tags:** farmacovigilancia, seguridad de los medicamentos, advertencias, prescripción adecuada

#### **Resumen**

**Objetivo.** Evaluar la asociación entre las alertas de seguridad de los medicamentos y los cambios en su utilización.

**Diseño.** Se utilizaron los datos administrativos de las facturas por la dispensación de recetas de medicamentos para hacer análisis controlados de series temporales interrumpidas y así estimar los

En el caso de *Cerebral*, la sobremedicación puede ser también una consecuencia involuntaria de las normas de telesalud adoptadas durante la pandemia. Anteriormente, las normas federales exigían que los pacientes se reunieran con un proveedor en persona, antes de emitir una receta de anfetaminas o benzodiazepinas [6].

El mundo de las aplicaciones médicas es un desorden completo, hay muy poca regulación. Parece que *Cerebral* y otras aplicaciones de salud mental están aprovechando la demanda de servicios y la popularidad de las redes sociales, pero al no haber ninguna barrera de seguridad existe un alto riesgo de sobrediagnóstico y sobremedicación. Está claro que necesitamos más regulación, pero cabe señalar que estas aplicaciones no serían tan populares si la terapia en persona y otros servicios de salud mental fueran más accesibles.

#### **Referencias**

1. Mosendz P, Melby C. ADHD Drugs Are Convenient To Get Online. Maybe Too Convenient. Backed by SoftBank and promoted by Simone Biles, Cerebral has built the fastest-growing online mental health business. Former employees say the rapid expansion comes at the expense of patient care. Bloomberg, 11 de marzo de 2022. <https://www.bloomberg.com/news/features/2022-03-11/cerebral-app-over-prescribed-adhd-meds-ex-employees-say>
2. Kieran Press Reynolds. TikTok is running 'predatory' advertisements from companies that oversimplify ADHD, watchdog group says. The Insider, 9 de febrero de 2022. <https://www.insider.com/tiktok-adhd-ads-predatory-cerebral-done-attention-deficit-hyperactivity-disorder-2022-2>
3. Little O. TikTok is enabling predatory ADHD advertisers to target young users. Media Matters, 8 de febrero de 2022. <https://www.mediamatters.org/tiktok/tiktok-enabling-predatory-adhd-advertisers-target-young-users>
4. Garber J. Off-label, on-demand: The problems with drug delivery start-ups. Lown Institute, 10 de abril de 2019. <https://lowninstitute.org/off-label-on-demand-the-problems-with-drug-delivery-start-ups/>
5. Garber J. Benzos increasingly prescribed for dubious indications, study shows. Lown Institute, 30 de enero de 2019. <https://lowninstitute.org/benzos-increasingly-prescribed-for-dubious-indications-study-shows/>

cambios en la utilización de medicamentos tras la emisión de las alertas. Se hizo un meta-análisis de efectos aleatorios ponderados por la inversa de la varianza para estimar el cambio medio en la utilización de los medicamentos tras la emisión de las alertas.

**Población del estudio.** Se incluyeron las alertas emitidas en Canadá, Dinamarca, el Reino Unido y EE UU durante 2009-2015, principalmente las relacionadas con los medicamentos de uso frecuente en la atención primaria. Se excluyeron las alertas relacionadas con los medicamentos de venta libre, las

interacciones entre medicamentos, las vacunas, los medicamentos que se utilizan principalmente en el hospital y las alertas con co-intervenciones dentro de  $\pm 6$  meses.

**Medidas principales de resultado.** Cambio en la utilización de medicamentos, definido como el cambio porcentual real frente al previsto en el número de recetas (para las alertas no relacionadas con la dosis), o en el número de dosis diarias definidas (para las alertas relacionadas con la dosis), por cada 100.000 habitantes.

**Resultados.** Entre las alertas no relacionadas con la dosis ( $n=20$ ), el cambio medio en la utilización de medicamentos fue de  $-5,83\%$  (IC del 95%:  $-10,93$  a  $-0,73$ ;  $p=0,03$ ). Las alertas relacionadas con la dosis ( $n=4$ ) no se asociaron con un cambio estadísticamente significativo en la utilización de medicamentos ( $-1,93\%$ ; IC del 95%:  $-17,10$  a  $13,23$ ;  $p=0,80$ ). En un análisis de subgrupos post hoc de las alertas que no incluían

recomendaciones sobre la dosis, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el cambio en la utilización de medicamentos tras las alertas con consejos explícitos sobre la prescripción, como la recomendación de considerar el riesgo de un medicamento antes de prescribirlo, y el cambio en la utilización de medicamentos tras las alertas que no incluyen este tipo de consejos.

**Conclusiones.** Entre las alertas de seguridad emitidas sobre una amplia gama de medicamentos durante 2009-2015 en 4 países (Canadá, Dinamarca, el Reino Unido y Estados Unidos), la asociación de las alertas con los cambios en la utilización de medicamentos fue variable, y la asociación media fue modesta.

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

### Dosificación Pediátrica de Medicamentos en Atención Primaria

Servicio Aragonés de Salud (España), enero 2022

<http://www.agapap.org/druagapap/system/files/GUIA-dosis-y-rec-pediatria-ap-aragon.pdf>

La guía está ordenada por aparatos y sistemas incluyendo los medicamentos de cada grupo según indicación o clase terapéutica. En cada medicamento se recoge la dosis habitual (expresada por kg de peso) y algunas pautas según la indicación. También contiene comentarios de interés, vinculados a la

información de procedencia, y las presentaciones disponibles de cada fármaco.

Disponible en el enlace que aparece en el encabezado

### Medicamentos que causan ojo seco

Rev Prescrire 2021; 30 (224): 72

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)

**Tags: tratamientos para el glaucoma, antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos H1, ranibizumab, ciclosporina, antiinfecciosos iodopovidona, retinoides, oncológicos, betabloqueantes, diuréticos, hormonas, toxina botulínica tipo A**

- El síndrome del ojo seco se caracteriza por alteraciones de la película lagrimal e inflamación, y lesiones que afectan los tejidos de la superficie ocular, como la córnea, la conjuntiva o los párpados; después, estas mismas lesiones se convierten en factores que alteran la película lagrimal. El ojo seco se presenta con síntomas oculares inespecíficos y, en casos graves, con lesiones que afectan la superficie ocular y trastornos de la visión.

- La película lagrimal protege y nutre la córnea. Se compone de tres capas superpuestas estrechamente relacionadas entre sí: una capa exterior lipídica, una capa media acuosa y una capa interna mucínica. La hiposecreción y la evaporación excesiva, junto con la alteración cualitativa de la composición lagrimal, pueden ocasionar alteraciones de la película lagrimal. Si la película lagrimal se rompe y partes de la superficie ocular quedan expuestas, se pueden producir lesiones.

- Este síndrome es frecuente, sobre todo en mujeres y en personas de edad avanzada. También deberse a enfermedades

oculares, enfermedades autoinmunes (incluyendo el síndrome de Sjögren), diabetes, factores ambientales, etc.

- Muchos medicamentos pueden provocar ojo seco; entre los que se administran por vía oftálmica, los siguientes son los que suelen estar implicados con mayor frecuencia: tratamientos para el glaucoma, antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos H1, ranibizumab, ciclosporina, antiinfecciosos (especialmente iodopovidona) y conservantes presentes en algunas especialidades medicinales.

- Entre los que se administran por vía oral o mediante inyecciones, se han implicado a los siguientes: medicamentos con acción atropínica (se usan para incontinencia urinaria, alergias, depresión, psicosis, etc.), retinoides, oncológicos, betabloqueantes, diuréticos, hormonas, toxina botulínica tipo A, antiinfecciosos, etc.

- El síndrome de ojo seco causado por medicamentos se puede revertir interrumpiendo el o los medicamentos responsables. Si se considera la posibilidad de que lo cause un medicamento, se puede suspender su uso y prevenir un daño grave y la cicatrización subsecuente. Las opciones a considerar incluyen la reducción de la dosis, el cambio de tratamiento o el tratamiento sintomático del síndrome del ojo seco.

**Trastornos del espectro autista: detección, diagnóstico y tratamiento**

El Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA), enero 2022

<https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2022/01/osteba-115-2021-trastorno-autista.pdf>

Respecto al tratamiento farmacológico, se concluye que debe considerarse de forma individualizada, teniendo en cuenta la comorbilidad y, en un contexto multidisciplinar, que incluya terapias conductuales, educativas, de intervención psicosocial y de comunicación. El documento incluye recomendaciones sobre la utilización de: antipsicóticos; antidepresivos;

psicoestimulantes; hipnóticos y sedantes; anticonvulsivantes y antiepilépticos; ansiolíticos, fármacos para la demencia; terapia hormonal; y otros.

Disponible en el enlace que aparece en el encabezado

**La enfermedad cardíaca: La pandemia olvidada. (Heart disease: The forgotten pandemic).**

DuBroff R, Demasi M.

Prev Med. 2021;153:106791. doi:10.1016/j.ypmed.2021.106791. PMID: 34508732.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091743521003601>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)

**Tags: problemas cardiovasculares, reducción del colesterol, prevenir la enfermedad coronaria, LDL, LDL-C, resistencia a la insulina, colesterol remanente, estatinas**

resistencia a la insulina o el colesterol remanente, pueden ser mucho más importantes.

**Resumen**

En los últimos 10 años, los niveles de colesterol han bajado, mientras que el número de estadounidenses que mueren por enfermedades cardíacas no ha dejado de aumentar. Esta aparente paradoja nos obliga a cuestionar si reducir el colesterol es la mejor manera de prevenir las enfermedades coronarias. Varios estudios recientes sugieren que el colesterol, concretamente el LDL-C, puede no ser un factor de riesgo primario para la enfermedad coronaria y que otros marcadores, como la

Además, las terapias diseñadas para prevenir la cardiopatía coronaria mediante la reducción del colesterol con fármacos o con la dieta han dado resultados inconsistentes. A pesar de que en Europa se ha generalizado la utilización de estatinas para reducir el colesterol, los estudios observacionales indican que no se ha producido un descenso paralelo de las muertes por cardiopatía coronaria. Estas nuevas pruebas deberían hacernos reflexionar, deberíamos intentar comprender por qué la campaña de prevención de las enfermedades cardíacas mediante la reducción del colesterol no ha logrado sus objetivos.

**Tratamiento de la hipertensión esencial: después de las tiazidas, ¿un IECA o ARA II?**

Therapeutics Initiative, 2022; 133

<https://www.ti.ubc.ca/es/2022/02/09/133-tratamiento-de-la-hipertension-esencial-despues-de-las-tiazidas-un-ieca-o-ara-ii/>

Resumido y editado por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)

El artículo que aparece en el encabezado es de libre acceso y se puede leer en castellano pulsando el enlace. A continuación, algunos de los puntos más relevantes.

En el número 7 de Therapeutics Letter publicado en 1995, se resumió la evidencia sobre tratamiento farmacológico óptimo de la hipertensión esencial, concluyendo que las tiazidas deberían ser los medicamentos de elección. Tras la publicación de más evidencia, en los años

2003 <https://www.ti.ubc.ca/es/2022/02/09/133-tratamiento-de-la-hipertension-esencial-despues-de-las-tiazidas-un-ieca-o-ara-ii/-ref2> y 2017 nos reafirmamos en esta conclusión.

En 2021, la evidencia de ensayos controlados aleatorios (ECA) sigue favoreciendo a las tiazidas sobre los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II)

**Tratamiento óptimo de primera línea: tiazidas y derivados**

Varias revisiones Cochrane concluyen que, como tratamiento de primera línea, los diuréticos tiazídicos y derivados, a dosis bajas, son la mejor opción. Este grupo farmacológico reduce la morbilidad y mortalidad e incluye fármacos de bajo coste. Los IECAs también reducen la mortalidad y la morbilidad.

En el ensayo ALLHAT, uno de los estudios sobre antihipertensivos de mayor tamaño, más de la mitad de los 33.357 pacientes tenían enfermedad cardiovascular aterosclerótica al inicio, y el 36% tenía diabetes tipo 2. Se excluyeron del ensayo los afectados por insuficiencia cardíaca clínicamente significativa o FEVI < 35%. <https://www.ti.ubc.ca/es/2022/02/09/133-tratamiento-de-la-hipertension-esencial-despues-de-las-tiazidas-un-ieca-o-ara-ii/-ref9> En el ensayo ALLHAT, las tiazidas aportaron mejores resultados que los IECAs, incluso entre las personas con diabetes o con una alteración de la glucemia en ayunas. En un análisis de efectividad comparativa realizado en 2019, en la que se analizaron múltiples bases de datos que incluyeron 4,9 millones de pacientes, también se observaron mejores resultados con tiazidas o derivados que con los IECAs, ARA II o antagonistas del calcio. La conclusión se fundamentó tanto en los resultados clínicos como en las medidas de seguridad.

**Tratamiento óptimo de segunda línea: IECA mejor que ARA II**

La evidencia de las revisiones Cochrane indica que los IECAs y ARA II son igualmente eficaces para reducir la presión arterial. Sin embargo, los ECA que compararon los IECAs con el placebo mostraron que los IECAs reducen la mortalidad y los eventos

cardiovasculares. No hay ECAs similares que evalúen ARA II frente a placebo. Los beneficios clínicos que se ha comprobado que los IECAs aportan para el tratamiento de la hipertensión no se pueden extrapolar a los ARA II, basándose únicamente en que sus efectos sobre la presión arterial son equivalentes. No hay suficiente evidencia procedente de ECAs que comparen directamente los IECAs con los ARA II para la hipertensión, que nos permitan concluir con certeza que los dos grupos de fármacos aportan beneficios similares en la morbilidad y mortalidad. La evidencia actualmente disponible nos sugiere que deberíamos reservar los ARA II para los pacientes que no pueden tolerar los IECAs.

Hasta un 13% de los pacientes experimentan tos asociada con los IECAs, aunque solo entre el 1-3% abandonan el tratamiento. Afortunadamente, las reacciones graves de hipersensibilidad a los IECAs, como el angioedema, son mucho más raras.

### Tratamiento con estatinas y reducción absoluta del riesgo cardiovascular

Cadime, 16 de marzo de 2022

<https://www.cadime.es/noticias/destacados/912-tratamiento-con-estatinas-y-reducci%C3%B3n-absoluta-del-riesgo-cardiovascular.html>

La revista JAMA Internal Medicine ha publicado una revisión sistemática y metanálisis para la evaluación de la asociación entre la reducción del colesterol-LDL y los efectos relativos y absolutos del tratamiento con estatinas [1], analizando la mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio e ictus.

Se incluyeron 21 ensayos clínicos aleatorizados con seguimiento superior a 2 años, realizados en más de 1.000 participantes, de los cuales, 7 eran de prevención primaria, 6 de prevención secundaria y 8 de ambos tipos. El período promedio de seguimiento fue de 4,4 años, oscilando entre 1,9 y 6,1 años.

El metanálisis mostró una reducción relativa del riesgo (RRR) del 9% en mortalidad por cualquier causa, 29% en infarto de miocardio y 14% de ictus. La RRR es la diferencia de riesgo entre los dos grupos respecto del control. Como ejemplo, en el caso de la mortalidad por cualquier causa, la interpretación es que el tratamiento con estatinas aumenta la probabilidad de supervivencia un 9% respecto al placebo.

La reducción absoluta del riesgo (RAR) fue del 0,8% en mortalidad por cualquier causa, 1,3% en infarto de miocardio y 0,4% en ictus. Como ejemplo de interpretación de estos valores, en el caso del infarto de miocardio, sería necesario tratar con estatinas a 77 durante 4,4 años, para evitar 1 caso de infarto. Los valores de la RAR en prevención primaria, fueron del 0,6% para la mortalidad por cualquier causa, 0,7% para el infarto de miocardio y del 0,3% para el ictus; y, en prevención secundaria, 0,9%, 2,2% y 0,7%, respectivamente. No se estableció una asociación concluyente entre las reducciones absolutas en los niveles de colesterol-LDL y las variables clínicas anteriores.

Se concluye que las reducciones absolutas de riesgo en mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio e ictus asociadas al tratamiento con estatinas son modestas, por lo que

### ¿Las dosis más altas son más eficaces?

Las revisiones Cochrane informan que tanto los IECAs como los ARA II logran una reducción promedio de 8/5 mmHg de la presión arterial. No hay diferencias significativas entre IECAs o ARA II en la reducción de la presión arterial. En general, las dosis más altas de IECAs y ARA II reducen mínimamente la TA en comparación con las dosis más bajas. La mayor parte del efecto antihipertensivo se logra con las dosis de inicio recomendadas.

### Conclusiones

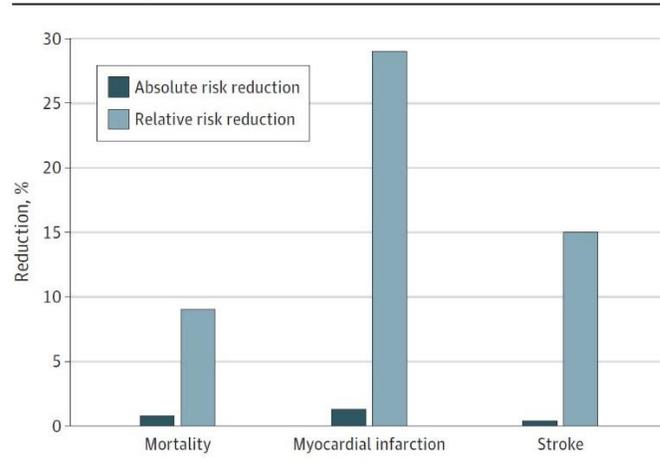
- Las tiazidas a dosis bajas son el mejor grupo farmacológico para iniciar la terapia antihipertensiva.
- Los IECAs son el tratamiento preferido de segunda línea.
- Los antihipertensivos logran la mayor parte de su efecto reductor de la presión arterial con las dosis iniciales o a dosis bajas.
- Los ARA II deberían reservarse para pacientes con tos por IECAs o angioedema.

deberían comunicarse para la toma de decisiones compartidas y para informar las recomendaciones clínicas.

En relación con este tema se puede consultar el BTA sobre hipolipemiantes en prevención cardiovascular, publicado en el año 2016 [2].

Al final se reproduce un gráfico que compara la reducción del riesgo absoluto y relativo de las estatinas.

Figure 1. Comparison of Absolute and Relative Risk Reductions of Statins, All Trials



### Referencias

1. Byrne P, Demasi M, Jones M, Smith SM, O'Brien KK, DuBroff R. Evaluating the Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. Published online March 14, 2022. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0134

2. BTA. Hipolipemiantes en prevención cardiovascular 2015 (3)  
<https://www.cadime.es/bta/bta-2-0-publicados/384-hipolipemiantes-en-prevenci%C3%B3n-cardiovascular.html>

**Según un ensayo, la aspirina en dosis bajas y normales tiene la misma eficacia para prevenir las enfermedades cardiovasculares** (*Low- and regular-dose aspirin equally effective for preventing cardiovascular disease, trial shows*)  
*Worst Pills, Best Pills* Newsletter, noviembre de 2021

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags: enfermedad coronaria, AINEs, hemorragia gastrointestinal, infarto de miocardio, prevención primaria, prevención secundaria, aspirina infantil, ácido acetil salicílico, ADAPTABLE**

El uso de aspirina, un antiinflamatorio no esteroideo de administración oral que inhibe las plaquetas (células sanguíneas que forman coágulos) y disminuye el riesgo de formación de coágulos, en determinados pacientes reduce el riesgo de infarto y otros tipos de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, debido principalmente a que acarrea un mayor riesgo de hemorragia, el uso regular de la aspirina no se recomienda para todo el mundo.

En el número de julio de 2020 de *Worst Pills, Best Pills News*, analizamos la evidencia sobre los beneficios del consumo a largo plazo de una aspirina diaria, frente a sus riesgos, en la prevención de un nuevo evento cardiovascular en los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica conocida (por ejemplo los que han tenido un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular u otro evento cardiovascular anterior o con antecedentes de una intervención quirúrgica en la arteria coronaria o un procedimiento de colocación de stent), siempre que no tuvieran un elevado riesgo de hemorragia [1], lo que se denomina prevención secundaria. En cambio, los beneficios del uso diario de la aspirina no superan los riesgos del fármaco para prevenir un primer infarto de miocardio, un ictus u otro evento cardiovascular (lo que se denomina prevención primaria), especialmente en personas mayores de 60 años.

Un tema muy debatido sobre el uso a largo plazo del ácido acetilsalicílico para la prevención cardiovascular secundaria es la dosis de ácido acetilsalicílico que equilibra mejor los beneficios y los riesgos del fármaco [2]. En general, se han utilizado dos dosis administradas una vez al día: aspirina para adultos (dosis normal) (300 a 325 miligramos [mg]) o aspirina de dosis baja (para bebés) (75 a 100 mg).

Un nuevo ensayo, denominado ADAPTABLE, comparó las dosis bajas y normales de aspirina para la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Sus resultados se publicaron en el número del 27 de mayo de 2021 del *New England Journal of Medicine*.

### El ensayo ADAPTABLE [3]

El ensayo ADAPTABLE, financiado por el Instituto de Investigación de Resultados Centrados en el Paciente (Patient-Centered Outcomes Research Institute), una organización sin ánimo de lucro patrocinada por el gobierno federal, fue un ensayo de gran tamaño con un coste relativamente bajo. Los sujetos del ensayo se identificaron a partir de las historias clínicas electrónicas de 40 centros médicos estadounidenses y de un plan de salud.

En total, los investigadores inscribieron a 15.076 sujetos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica preexistente, definida como cualquiera de las siguientes: un ataque cardíaco previo; un procedimiento de revascularización coronaria previo; un estrechamiento confirmado del 75% de una o más arterias coronarias principales; o antecedentes de cardiopatía isquémica crónica, enfermedad arterial coronaria u otra enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La edad media de estos sujetos fue de 68 años, y el 69% de ellos eran hombres.

Mediante un portal web para pacientes, los investigadores asignaron aleatoriamente a los sujetos a tomar diariamente aspirina de 81 mg (dosis baja) o 325 mg (dosis normal). Los sujetos compraron la dosis de aspirina asignada sin necesidad de receta médica. Los investigadores realizaron todas las visitas del ensayo de forma virtual o por teléfono, y determinaron los resultados en los pacientes a distancia.

En general, tras una media de 26 meses de seguimiento, los investigadores no encontraron diferencias significativas entre los sujetos de ambos grupos con respecto al criterio de valoración primario: la eficacia (definida como el riesgo de muerte por cualquier causa, de hospitalización por ataque cardíaco o de hospitalización por accidente cerebrovascular) y la seguridad (definido como la hospitalización por hemorragia grave asociada a la transfusión de hemoderivados). En concreto, el resultado primario de eficacia se produjo en el 7,3% de los sujetos que recibieron dosis bajas de aspirina y en el 7,5% de los sujetos que recibieron dosis regulares de aspirina. Del mismo modo, el resultado primario de seguridad se produjo en el 0,6% de los sujetos de cada grupo.

Una debilidad clave de este ensayo es que el 42% de los sujetos asignados al grupo de dosis normales de aspirina cambiaron a dosis bajas de aspirina poco después de la aleatorización. Es probable que estos sujetos cambiaran porque ellos o sus médicos preferían la dosis más baja, dado que cerca del 85% de ellos habían estado tomando dosis bajas de aspirina antes de inscribirse en el ensayo. En cambio, sólo el 7% de los sujetos del grupo de dosis bajas de aspirina cambiaron a la dosis normal de aspirina después de la aleatorización. Este desequilibrio en el patrón de cambio es problemático porque podría haber ocasionado una subestimación de los verdaderos beneficios y riesgos de la dosis regular de aspirina.

A pesar de las limitaciones del ensayo ADAPTABLE, su conclusión sobre la eficacia es coherente con la de un metaanálisis de 2002, que se cita con frecuencia, que analiza la evidencia acumulada en múltiples ensayos aleatorios previos, y que realizó la *Antithrombotic Trialists' Collaboration*. Dicho metaanálisis concluyó que la aspirina diaria en dosis bajas (75-150 mg) era tan eficaz como la dosis más altas para el

tratamiento a largo plazo de pacientes con alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares graves (infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte cardiovascular) [4].

### Lo que puede hacer

Si usted y su médico determinan que necesita tomar aspirina a diario para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares, comente este artículo con él para decidir la dosis de aspirina óptima para usted.

No inicie el uso rutinario de la aspirina sin consultar primero a su médico, especialmente si ya está tomando un anticoagulante, porque dicho uso puede aumentar el riesgo de hemorragia y de hospitalización, en comparación con la toma de cualquiera de los dos medicamentos por separado. Asimismo, no suspenda el uso rutinario de la aspirina sin supervisión médica.

### Buscar la dosis mínima eficaz de los analgésicos no opiáceos

*Therapeutics Initiative*, 2022; 134

<https://www.ti.ubc.ca/es/2022/02/27/134-buscando-la-dosis-minima-eficaz-de-los-analgescicos-no-opiaceos/>

Resumido y editado por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25 (2)

El artículo que aparece en el encabezado es de libre acceso y se puede leer en español pulsando el enlace. A continuación, algunos de los puntos más relevantes.

Hay evidencia de que una minoría de pacientes logra un alivio clínicamente significativo del dolor con cualquier dosis de ciclobenzaprina (en el mejor de los casos, 1 de cada 4), duloxetina (en el mejor de los casos, 1 de cada 6) o gabapentina/pregabalina (en el mejor de los casos, 1 de cada 6). En general, los pacientes logran saber en una semana si el alivio del dolor es suficiente como para justificar cualquier efecto adverso que experimenten. Por lo tanto, los ensayos terapéuticos prolongados no tienen sentido, y pueden ser costosos o producir daños. Por el contrario, los ensayos terapéuticos breves y la reevaluación periódica pueden ayudar a los prescriptores a distinguir los efectos beneficiosos del fármaco de la mejora espontánea del dolor con el transcurso del tiempo.

Otros grupos han llegado a conclusiones similares o incluso más conservadoras. Una revisión sistemática canadiense de 2021 sobre gabapentina, pregabalina y duloxetina, concluyó que se necesita tratar a 6-7 pacientes para que uno de ellos obtenga un beneficio clínicamente significativo, definido como una reducción del  $\geq 30\%$  en el dolor o el dolor y la función. Los investigadores de la Universidad de Oxford especializados en dolor emplean una definición más estricta de “respuesta”, requieren una mejora  $\geq 50\%$  en la puntuación del dolor respecto a la situación basal. Concluyen que “los fármacos solo serán exitosos en una minoría de pacientes con una afección dolorosa. El éxito o fracaso se puede determinar dentro de las 2-4 primeras semanas”.

### Referencias

1. Daily low-dose aspirin should not be used to prevent a first heart attack or stroke. Worst Pills, Best Pills News. July 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1344>. Accessed September 7, 2021.
2. Parker WAE, Storey RF. Aspirin dosing for atherosclerotic cardiovascular disease: should we be more ADAPTABLE? *Cardiovasc Res.* 2021;117(10):e123-e125.
3. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2021;384(21):1981-1990.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71-86.

### Prescripción práctica (véase el Cuadro)

Dosis inicial: la evidencia y el sentido clínico sugieren prescripciones cortas, comenzando con la dosis mínima del rango de dosis aprobadas.

Aumentos de dosis: tiene sentido realizar incrementos pequeños de dosis y ensayos terapéuticos breves. Los pacientes deben saber en el plazo de una semana si una dosis más alta disminuye el dolor o empeora los efectos adversos. Advierta a los familiares que estén vigilantes por si el paciente desarrolla somnolencia, problemas de pensamiento o coordinación y caídas. Solo una prescripción conservadora y una vigilancia activa pueden prevenir efectos adversos de aparición tardía, por ejemplo, caries dental por salivación reducida, delirio inducido por anticolinérgicos, o un posible empeoramiento de la demencia.

Reducciones de dosis: al igual que para otros tratamientos sintomáticos, considere la reducción de la dosis o la deprescripción cada vez que hace una revisión de sus medicamentos. Algunos pacientes toleran disminuciones rápidas de la dosis, lo que es prudente cuando los efectos adversos son potencialmente peligrosos. Sin embargo, se puede producir un síndrome de abstinencia con cualquiera de los cuatro fármacos, que ocasionalmente puede llegar a ser grave. La gabapentina y pregabalina son fármacos de los que se puede abusar y que pueden causar dependencia farmacológica, aumentando la dificultad para su retirada. La vida media de eliminación de la ciclobenzaprina es de, al menos, un día. Esto hace que la abstinencia sea menos probable que con otros fármacos de vida media más corta. Cuando la deprescripción no es urgente, una estrategia práctica es reducir la dosis en el plazo de unas pocas semanas. Identifique la dosis mínima eficaz o deprescriba cuando corresponda.

**Cuadro: Posible “dosificación basada en la evidencia” para el dolor crónico**

Fármaco	Dosis de inicio conservadora	Incremento práctico	“Techo terapéutico según la evidencia”
Ciclobenzaprina	5 mg/d a la noche x 1 sem	5 mg/d	10 mg/d
Duloxetina	30 mg/d x 1-2 sem	30 mg/d	60 mg/d
Gabapentina	300 mg/d (repartido) x 1-2 sem	100-300 mg/d	1800 mg/d (repartido)
Pregabalina	75 mg/d (repartido) x 1-2 sem	25-75 mg/d	300 mg/d (repartido)

### Conclusiones

- La mayoría de los pacientes no obtienen un alivio del dolor clínicamente significativo con ninguna dosis de ciclobenzaprina, duloxetina, gabapentina o pregabalina.
- Es poco probable que las dosis altas sean más eficaces en disminuir el dolor que las dosis bajas; y en cambio aumentan los daños.

- Generalmente, los resultados clínicos de los cambios de dosis (para bien o para mal) deberían ser evidentes en el plazo de una semana.
- La mejoría espontánea suele atribuirse erróneamente a un efecto beneficioso del fármaco, incluso cuando surge en ausencia de tratamiento farmacológico. Emita prescripciones de corta duración y reevalúe periódicamente a los pacientes cuyo dolor mejora durante la terapia con medicamentos.

### Tratamiento antibiótico empírico para infecciones no complicadas del tracto urinario inferior

*Therapeutics Initiative, 2022; 135*

<https://www.ti.ubc.ca/es/2022/03/28/135-tratamiento-antibiotico-empirico-para-infecciones-no-complicadas-del-tracto-urinario-inferior/>

*Resumido y editado Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

El artículo que aparece en el encabezado es de libre acceso y se puede leer es español pulsando en el enlace. A continuación, algunos de los puntos más relevantes.

La mayoría de las infecciones del tracto urinario (ITU) en mujeres sanas no embarazadas y sin alteraciones morfológicas o funcionales del tracto urinario, suelen ser “no complicadas”. Este artículo no aborda la ITU inferior complicada (ej., en hombres), infecciones del tracto urinario superior (ej., pielonefritis), infecciones recurrentes, ni la bacteriuria asintomática.

Se puede hacer un diagnóstico de ITU baja no complicada (o “cistitis aguda”), con más de un 90% de probabilidad de acierto, si una paciente experimenta dos o más de los siguientes síntomas: disuria, urgencia o polaquiuria, siempre que no haya flujo vaginal. Conforme aumenta la edad de la mujer, el diagnóstico basado en síntomas de ITU no complicada es menos fiable.

Si los síntomas clínicos son inciertos, una prueba de orina con tira reactiva que muestre la presencia de nitritos y piuria moderada puede ayudar a establecer el diagnóstico. Sin embargo, las pruebas con tira reactiva son menos útiles para determinar el diagnóstico en mujeres mayores; conforme aumenta la edad de la paciente, se incrementa la probabilidad de que una prueba positiva con la tira reactiva se deba a una bacteriuria asintomática u otras patologías.

Menos del 2% de los urocultivos realizados tienen un impacto significativo en la elección del tratamiento o en la necesidad de seguimiento. Por lo tanto, las principales guías de práctica clínica recomiendan que no se realicen cultivos para la ITU sintomática no complicada.

*E. coli* es el patógeno causante del 80%, aproximadamente, de las infecciones urinarias no complicadas.

Una revisión sistemática Cochrane concluyó que varios antibióticos lograron una eficacia similar en la resolución de los

síntomas de la ITUs no complicadas y recomienda que el tratamiento con antibióticos se haga de acuerdo con los patrones de resistencia bacteriana local. La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) recomienda no usar los antibióticos que presentan tasas de resistencia bacteriana superiores al 20%, o mayor del 10% en el caso de las fluoroquinolonas. La IDSA establece que las fluoroquinolonas presentan un mayor riesgo de efectos adversos y deben reservarse para indicaciones más importantes que la cistitis aguda.

La nitrofurantoína (MacroBID 100 mg bid o MacroDantin 50 mg qid) ofrece la mejor combinación de eficacia clínica, baja resistencia bacteriana y pocos efectos adversos. Los ciclos de 5 a 7 días de duración tienen una eficacia superior (~79 a 92%) en comparación con los de 3 días (~61 a 70%). Dos metaanálisis sobre la nitrofurantoína en la ITU no complicada demostraron que este fármaco proporciona una resolución de los síntomas similar a otros antibióticos, con una tasa de efectos adversos similar o inferior.

La nitrofurantoína se excreta por la orina. No se recomienda su uso si el aclaramiento de creatinina es  $\leq 30$  ml/min, ya que su eficacia disminuye y aumenta la toxicidad.

En British Colombia se recomienda una dosis oral única de fosfomicina 3g como mejor alternativa a la nitrofurantoína. Se alcanzan altas concentraciones del fármaco en orina y bajas a nivel sistémico, y es eficaz incluso en pacientes con aclaramiento de creatinina reducido.

### Conclusiones

- No se recomienda el uso de tiras reactivas de orina/análisis de orina y/o cultivos de orina para diagnosticar infecciones del tracto urinario inferior no complicadas.
- Se recomienda la prescripción empírica de nitrofurantoína durante 5 a 7 días.
- El Centro para el Control de Enfermedades de British Colombia recomienda una dosis oral de fosfomicina 3 g

cuando el aclaramiento de creatinina sea  $\leq 30$  ml/min o en caso de alergia/intolerancia a la nitrofurantoína.

- El trimetoprim-sulfametoxazol, las fluoroquinolonas y betalactámicos no son adecuados como terapia empírica en BC debido a la resistencia bacteriana.

### Tratamiento de la tuberculosis drogorresistente en adultos y niños. revisión narrativa

Palmero DJ, Lagrutta L, Inwentarz SJ et al.

*MEDICINA (Buenos Aires)*, 2022; 82: 117-129

<https://www.medicinabuenaaires.com/revistas/vol82-22/n1/117.pdf>

#### Resumen

Desde 2018 han surgido importantes cambios en el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente. El descubrimiento de nuevas drogas antituberculosis, como la bedaquilina y los derivados de nitroimidazopiranos, así como la utilización de drogas repropuestas, llevó a que los organismos internacionales recomendaran nuevos esquemas de tratamiento para la tuberculosis monorresistente y multidrogorresistente, que son totalmente orales y dejan de lado el uso prolongado de inyectables, con su inherente toxicidad e incomodidad. Algunas de las definiciones de tuberculosis drogorresistente han cambiado. También está en revisión la duración del tratamiento y hay algunos nuevos esquemas en estudio, como el BpaL

(bedaquilina, pretomanid y linezolid), con el que se ha logrado una duración similar a la del tratamiento de la tuberculosis pansensible. En esta revisión bibliográfica narrativa describimos las nuevas definiciones, algunos aspectos diagnósticos básicos, los aspectos farmacológicos y la nueva clasificación de los medicamentos a utilizar en el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente, así como los esquemas actualmente propuestos para tratarla, contextualizados con la realidad nacional. Finalizamos con una breve reseña de los estudios clínicos en curso de nuevos esquemas acortados de tratamiento.

Artículo disponible en el enlace que aparece en el encabezado

### Guía de tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, 2021

*(Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021)*

US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 23 de julio de 2021

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2789560>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags:** neisseria gonorrhoeae, gonorrea, ceftriaxona, clamidea, gonorrea faríngea, doxiciclina, azitromicina, uretritis no gonocócica, tricomonas, metronidazol, tinidazol, ceftriaxona, cervicitis persistente, micoplasma, moxifloxacina, VIH, PrEP, PEP

#### Principales recomendaciones y cambios

- La Neisseria gonorrhoeae ahora debe tratarse con dosis altas de ceftriaxona (500 mg por vía intramuscular si la persona pesa  $<150$  kg o 1 g por vía intramuscular para personas de  $\geq 150$  kg) en monoterapia, siempre que se haya excluido la infección por Chlamydia trachomatis. Se recomienda hacer una prueba para ver si se ha curado entre 7 y 14 días después del tratamiento para la gonorrea faríngea. Si no se excluye la clamidia, añadir doxiciclina, 100 mg, por vía oral dos veces al día durante 7 días.
- El tratamiento de primera línea para la uretritis no gonocócica y la cervicitis, incluida la C trachomatis, es ahora la doxiciclina, 100 mg, por vía oral dos veces al día, durante 7 días. Una alternativa es una dosis única de azitromicina, 1 g, por vía oral, aunque es menos eficaz para la clamidia rectal.
- Las infecciones por tricomonas en las mujeres se deben tratar con metronidazol, 500 mg, por vía oral dos veces al día durante 7 días. Tanto en hombres como en mujeres, se puede utilizar tinidazol, 2 g, por vía oral una vez.
- El tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica debe incluir una cobertura anaeróbica, como la ceftriaxona, 500 mg, por vía intramuscular en una dosis única más doxiciclina, 100

mg, por vía oral dos veces al día con metronidazol, 500 mg, por vía oral dos veces al día durante 14 días.

- En los casos de uretritis o cervicitis persistentes se debe sospechar la presencia de Mycoplasma genitalium, que ahora es detectable. La resistencia a la azitromicina y a otros macrólidos está aumentando rápidamente. Tratar empíricamente con doxiciclina, 100 mg, por vía oral dos veces al día durante 7 días, seguido de moxifloxacina, 400 mg, por vía oral diariamente durante 7 días.
- No se recomiendan las pruebas serológicas específicas para el virus del herpes simple (VHS)-2 para hacer un cribado en la población general. Estas pruebas pueden ser clínicamente útiles para evaluar síntomas o lesiones genitales recurrentes o atípicas con un resultado negativo de la reacción en cadena de la polimerasa o en el cultivo del VHS, o cuando la pareja de un paciente tiene herpes genital. Las pruebas serológicas del VHS-2 con valores de índice bajos ( $<3,0$ ) requieren una prueba de confirmación para su interpretación.
- Además del cribado de la sífilis al principio del embarazo, se recomienda repetir el cribado a las 28 semanas de gestación y en el momento del parto si la persona embarazada vive en una comunidad con alta prevalencia de sífilis o está en riesgo de adquirirla durante el embarazo.
- Los médicos deben evaluar la elegibilidad de todas las personas que acuden a los servicios de infecciones de transmisión sexual para recibir profilaxis previa a la exposición al VIH (PrEP) y profilaxis posterior a la exposición

(PEP). A las personas con riesgo sustancial que den negativo a la prueba del VIH, hay que ofrecerles o derivarlas a los

servicios de PrEP. Si la última exposición potencial al VIH se produjo en un plazo de 72 horas, podría estar indicada la PEP.

### Guía de uso seguro, deprescripción y cambio de antidepresivos

*Bol Inf Farmacoter Navar.* 2021;29(4):1-23

<https://doi.org/10.54095/BITN20212904>

En el abordaje del tratamiento de la depresión es necesario plantearse, en primer lugar, la verdadera necesidad de prescribir un fármaco antidepresivo ante situaciones en las que quizá no este realmente indicado.

En segundo lugar, es necesario considerar las características y comorbilidades del paciente a la hora de seleccionar el fármaco más adecuado. Considerar que la terapia debe optimizarse antes de añadir un nuevo fármaco, aumentando la dosis, esperando el tiempo suficiente y valorando el cambio a otro antidepresivo.

Por último, el tratamiento debe reevaluarse de forma periódica teniendo en cuenta que no se trata de un tratamiento de por vida y que debe valorarse la retirada del fármaco de manera gradual y consensuada con el paciente para aumentar las probabilidades de una retirada exitosa.

Puede leer el documento completo en este enlace

[http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/B6C5E65F-C8C6-497A-9F74-1A25FC5C2C2C/477512/Bit\\_v29n4.pdf](http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/B6C5E65F-C8C6-497A-9F74-1A25FC5C2C2C/477512/Bit_v29n4.pdf)

### Opioides y antidepresivos: Combinaciones a evitar (Opioids and antidepressants: which combinations to avoid)

Varan Perananthan, Nicholas A. Buckley

*Aust Prescr* 2021;44:41-4 DOI: [10.18773/austprescr.2021.004](https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.004)

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

**Tags: toxicidad por serotonina, síndrome serotoninérgico, inhibidores de la monoaminoxidasa, fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, linezolid, azul de metileno, lamotrigina, liberadores de serotonina, supresores del apetito, fenfluramina, sibutramina, anfetaminas, metanfetamina, metilfenidato, fentermina, estimulantes sintéticos, MDMA, catinonas, Inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, clomipramina, Imipramina, moduladores de la serotonina, vortioxetina, litio, hierba de San Juan, triptófano, buspirona, triptanos, MDMA 3,4-metilendioximetanfetamina, morfina, codeína, buprenorfina, oximorfona, hidromorfona, oxicodona, fentanilo, tapentadol, metadona, tramadol, petidina, dextrometorfano**

#### Resumen

Algunos opioides como el tramadol, la petidina, el dextrometorfano y el tapentadol aumentan la actividad serotoninérgica. El fentanilo y la metadona también lo hacen, pero en menor medida.

Estos opioides, cuando se combinan con antidepresivos pueden aumentar el riesgo de toxicidad por serotonina.

Algunos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina bloquean el metabolismo de los opioides. Esto puede reducir las concentraciones y el efecto analgésico de algunos opioides como la codeína y el tramadol, y aumentar las concentraciones y el riesgo de efectos adversos de otros opioides como la metadona.

La fluoxetina y los inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa -tranilcipromina y fenelzina- son de acción prolongada y después de haberlos suspendido pueden seguir interactuando durante semanas.

#### Introducción

En Australia, la dispensación de opioides se cuadruplicó entre 1990 y 2014 y la prescripción de antidepresivos se duplicó entre 2000 y 2016. Por lo tanto, la prescripción de la combinación de ambas clases de medicamentos es cada vez más frecuente [1,2]. Aunque muchas combinaciones acarrear un riesgo mínimo, algunas pueden aumentar el riesgo de efectos serotoninérgicos y otras toxicidades, o reducir la eficacia analgésica. La estrategia preventiva más sencilla es evitar, en general, la prescripción de los opioides que se asocian con mayores riesgos de interacción.

#### Opioides y actividad serotoninérgica

El efecto analgésico de los opioides está mediado por tres grandes receptores de opioides: mu, delta y kappa. Sin embargo, muchos opioides actúan sobre otras dianas, por ejemplo, bloquean la recaptación de la serotonina y noradrenalina y de los receptores de N-metil-aspartato (NMDA) [3]. Esto sucede principalmente con los opioides sintéticos. Estas acciones adicionales pueden ser beneficiosas o perjudiciales y se producen a nivel periférico y en el sistema nervioso central [3].

La serotonina de la sinapsis neuronal está estrechamente regulada a través de diversos mecanismos, uno de los cuales involucre al transportador de serotonina. Algunos opioides inhiben al transportador de serotonina, lo que aumenta las concentraciones de serotonina en la hendidura sináptica y, por tanto, la señalización postsináptica de la serotonina [4,5].

#### Toxicidad

La toxicidad de la serotonina o el síndrome serotoninérgico se debe a un exceso de serotonina, y su gravedad depende de la cantidad de exceso de serotonina. Los tres grupos principales de síntomas son [6]:

- hiperactividad neuromuscular - clonus, mioclonus, temblor, hiperreflexia, rigidez

- hiperactividad autonómica: fiebre, taquicardia, diaforesis, taquipnea
- alteración del estado mental.

La toxicidad por serotonina generalmente sólo se produce cuando los opioides serotoninérgicos se administran con otro fármaco serotoninérgico, como un antidepresivo, incluso a dosis terapéuticas (véase el Recuadro) [3]. Los fármacos opioides de

mayor riesgo son el tramadol, la petidina y el dextrometorfano [7]. Los fármacos serotoninérgicos de mayor riesgo son los antidepresivos que son inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAO), la tranilcipromina y la fenelzina [8]. El riesgo y las precauciones con las diferentes combinaciones se resumen en el Cuadro [3,6,7,9]. El mayor riesgo de toxicidad serotoninérgica se produce, con diferencia, con los IMAO irreversibles y la petidina, el tramadol o el dextrometorfano.

<b>Caja - Fármacos que pueden aumentar el riesgo de toxicidad por serotonina cuando se combinan con opioides serotoninérgicos [3]</b>
<p><b>Inhibidores de la monoaminoxidasa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibidores irreversibles (fenelzina, tranilcipromina)</li> <li>- inhibidores reversibles de la monoamino oxidasa (moclobemida)</li> <li>- inhibidores de la monoamino oxidasa no antidepresivos (linezolid, azul de metileno, lamotrigina)</li> </ul>
<p><b>Fármacos liberadores de serotonina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- supresores del apetito (fenfluramina, sibutramina)</li> <li>- anfetaminas (metanfetamina, metilfenidato, fentermina)</li> <li>- estimulantes sintéticos (MDMA, catinonas)</li> </ul>
<p><b>Inhibidores de la recaptación de serotonina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</li> <li>- inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina</li> <li>- antidepresivos tricíclicos (clomipramina, imipramina)</li> <li>- moduladores de la serotonina (vortioxetina)</li> </ul>
<p><b>Varios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- litio</li> <li>- Hierba de San Juan</li> <li>- triptófano</li> <li>- buspirona</li> <li>- triptanos</li> </ul>
<p><b>MDMA 3,4-metilendioximetanfetamina</b></p>

**Cuadro: riesgo de toxicidad serotoninérgica por combinar opioides con antidepresivos [3, 6, 7,9]**

Opioides	Antidepresivos	
	Riesgo bajo-intermedio ISRS, IRSN, ATC, Hierba de San Juan, litio	Alto riesgo IMAOs (o antecedentes de toxicidad por serotonina)
<b>Riesgo bajo</b> Morfina, codeína*, buprenorfina, oximorfona, hidromorfona, oxicodona	Debería ser seguro	Posible interacción rara. Utilizar con precaución
<b>Riesgo medio</b> Fentanilo, tapentadol, metadona	Posible interacción rara. Utilizar con precaución	Mayor riesgo de síndrome serotoninérgico
<b>Alto riesgo</b> Tramadol,* petidina, dextrometorfano	Mayor riesgo de síndrome serotoninérgico	Contraindicado

\* riesgo de disminución del efecto analgésico

**ISRS** inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

**SNRI** inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina

**ATC** antidepresivo tricíclico

**IMAO** inhibidor de la monoaminoxidasa

Ocasionalmente se han presentado informes de casos de toxicidad por serotonina tras combinar opioides y antidepresivos de bajo riesgo, como la oxicodona y la buprenorfina/naloxona (Suboxone) con otros serotoninérgicos [10-13]. Para muchos de estos informes hay explicaciones médicas alternativas muy obvias que permiten entender los signos de la supuesta toxicidad

grave por serotonina [14]. Sin embargo, también parece probable que, ocasionalmente, cualquier opioide pueda precipitar un síndrome moderado de toxicidad por serotonina en individuos susceptibles que consumen antidepresivos, quizás debido a los efectos indirectos de los opioides sobre la liberación de serotonina. Por lo tanto, se requiere un alto índice de sospecha

[8]. De igual manera, los antidepresivos como la agomelatina, la mianserina y la reboxetina acarrea un riesgo muy bajo de síndrome serotoninérgico, pero aun así hay que tener precaución al combinarlos con fármacos serotoninérgicos de muy alto riesgo [3,5,7].

### **Inhibición del metabolismo de los opioides**

Los dos "opioides débiles" más utilizados, la codeína y el tramadol, necesitan el citocromo P450 (CYP) 2D6 para convertirse en un agonista opioide activo. Por lo tanto, tienen menor potencial de abuso, lo que permite que, en la mayoría de los países, su administración sea menos restrictiva. Sin embargo, muchos antidepresivos son inhibidores del CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina y, en menor medida, la duloxetina, fluvoxamina, sertralina, desvenlafaxina y escitalopram). Esto significa que las combinaciones de codeína o tramadol con estos antidepresivos pueden provocar una reducción de la analgesia [15].

A la inversa, la inhibición del metabolismo de otros opioides (a través de una serie de enzimas) puede aumentar el riesgo de sufrir los efectos adversos de los opioides. Las combinaciones que resultan especialmente preocupantes son específicas de fármacos individuales como el tramadol, el tapentadol, el fentanilo y la metadona.

### **Tramadol**

Aunque el principal metabolito del tramadol es un agonista opioide, su estructura es muy similar a la de la venlafaxina, con efectos inhibidores similares sobre la recaptación de noradrenalina y serotonina [16,17]. La combinación de tramadol con un antidepresivo es, con mucho, la interacción farmacológica serotoninérgica más frecuente [18,19].

Como el tramadol inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, las combinaciones con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) probablemente tendrán efectos adversos adicionales, sin aportar otros beneficios. La inhibición del CYP2D6 por parte de antidepresivos de uso frecuente como la paroxetina y la fluoxetina [20] no sólo reduce la conversión del tramadol en un agonista opiáceo, sino que también aumenta las concentraciones de tramadol. Por lo tanto, estos antidepresivos aumentan tanto directa como indirectamente los efectos serotoninérgicos y otros efectos adversos del tramadol, al tiempo que reducen potencialmente la eficacia analgésica [16,21].

Las convulsiones son un efecto adverso clave del tramadol y pueden producirse en caso de sobredosis [22]. El tramadol también suele estar implicado en las convulsiones de nueva aparición cuando se utiliza como terapia [23]. Este riesgo aumenta aún más cuando se coadministra con ISRS, antidepresivos tricíclicos, venlafaxina y bupropión [21,24-26].

### **Tapentadol**

El tapentadol tiene una farmacología diferente a la del tramadol. Es un agonista opioide sin metabolitos activos y un inhibidor de la recaptación de noradrenalina con efectos muy débiles sobre la recaptación de serotonina [27]. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) están contraindicados cuando el paciente consume tapentadol, y las agencias reguladoras han recibido muchos informes de toxicidad por serotonina con esta

combinación [7]. Los IMAO también fueron excluidos de la mayoría de los ensayos con tapentadol [9]. Actualmente, no está claro si el tapentadol acarrea un mayor riesgo de toxicidad por serotonina que otros opioides.

### **Fentanilo**

El fentanilo es un agonista opioide muy potente que no afecta la recaptación de serotonina y tiene afinidad baja (en relación con la afinidad de los receptores opioides) por los receptores postsinápticos de serotonina (5-HT1A y 5-HT2A) [5]. Se ha informado que la coadministración con un ISRS provoca un delirio agitado compatible con la toxicidad por serotonina [28]. Sin embargo, en un análisis retrospectivo de 4.583 personas que recibieron fentanilo y otro fármaco serotoninérgico, sólo 23 de ellas tuvieron acontecimientos adversos y sólo cuatro (0,09%) cumplieron los criterios del síndrome serotoninérgico [29]. Tampoco está claro cómo se compara el fentanilo con otros opioides en cuanto al riesgo de síndrome serotoninérgico. Sin embargo, está contraindicado combinarlo con un IMAO.

### **Metadona**

La metadona se utiliza mucho para tratar la dependencia de opiáceos. También tiene efectos serotoninérgicos potenciales con la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, y una gran afinidad por los receptores de serotonina (5-HT2A y 5-HT2C) [5]. La metadona se ha asociado con la toxicidad por serotonina cuando se administra con otros medicamentos serotoninérgicos, pero el riesgo parece bajo [7].

La metadona también tiene un aclaramiento hepático muy variable a través de CYP3A4, CYP2B6 y CYP2D6. La mayoría de los ISRS y los IRSN inhiben una o más de estas enzimas y podrían desencadenar la toxicidad por metadona. Tanto la metadona como el (es)citalopram provocan una prolongación del intervalo QT, lo que podría representar otra posible interacción.

### **Antidepresivos y duración del riesgo**

Evitar las combinaciones de alto riesgo puede ser difícil y esto se complica aún más por tres factores:

- muchos antidepresivos son de acción prolongada, por lo que los pacientes pueden correr el riesgo de sufrir interacciones durante las dos semanas siguientes a la interrupción de un IMAO irreversible y durante las cinco semanas siguientes a la interrupción de la fluoxetina [4,6,7]
- el cese repentino de los antidepresivos de acción corta suele provocar fenómenos de abstinencia, que incluso podrían interpretarse erróneamente como toxicidad por serotonina
- existen altas tasas de dependencia de sustancias y de depresión concomitante.

### **Otras interacciones farmacológicas**

Los antidepresivos sedantes, como los tricíclicos, los tetracíclicos (mirtazepina y mianserina) y la agomelatina, en combinación con los opioides, pueden exacerbar la somnolencia, lo que puede aumentar el riesgo de caídas y de depresión respiratoria [30].

Las interacciones farmacológicas serotoninérgicas no se limitan a los antidepresivos y los opioides. Por ejemplo, pueden producirse interacciones muy graves con el azul de metileno y el linezolid,

que inhiben la monoaminoxidasa, y hay que tener cuidado cuando se prescriben con opioides o antidepresivos.

La combinación de un opioide y fármacos con efectos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de estreñimiento, retención urinaria y delirio.

### Conclusión

La coadministración de antidepresivos y opioides, deliberada o no, es frecuente. El riesgo de toxicidad por serotonina se debe evaluar de forma rutinaria, pero el riesgo más alto es, con mucho, con los IMAO y la petidina, el tramadol o el dextrometorfano. Evitar el uso rutinario de cualquiera de estos fármacos de mayor riesgo es la estrategia de prescripción más sencilla. Si hay una necesidad urgente de prescribir opioides es a alguien que toma un IMAO, es preferible utilizar un opioide no sintético como la morfina.

Hay muchas interacciones cinéticas, efectos adversos y fenómenos de abstinencia con todos estos fármacos. Los clínicos no deben asumir que los problemas derivados de la combinación de estos fármacos pueden explicarse por la toxicidad por serotonina, y también se deben considerar otras explicaciones médicas alternativas obvias.

### Referencias

1. Karanges EA, Blanch B, Buckley NA, Pearson SA. Twenty-five years of prescription opioid use in Australia: a whole-of-population analysis using pharmaceutical claims. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:255-67.
2. Davey CG, Chanen AM. The unfulfilled promise of the antidepressant medications. *Med J Aust* 2016;204:348-50.
3. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ* 2014;348:g1626.
4. Baldo BA. Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. *Arch Toxicol* 2018;92:2457-73.
5. Rickli A, Liakoni E, Hoener MC, Liechti ME. Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. *Br J Pharmacol* 2018;175:532-43.
6. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust* 2007;187:361-5.
7. Baldo BA, Rose MA. The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. *Br J Anaesth* 2020;124:44-62.
8. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005;95:434-41.
9. Gressler LE, Hammond DA, Painter JT. Serotonin syndrome in tapentadol literature: systematic review of original research. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2017;31:228-36.
10. Karunatilake H, Buckley NA. Serotonin syndrome induced by flvoxamine and oxycodone. *Ann Pharmacother* 2006;40:155-7.

11. Isenberg D, Wong SC, Curtis JA. Serotonin syndrome triggered by a single dose of suboxone. *Am J Emerg Med* 2008;26:840.e3-5.
12. Rosebraugh CJ, Flockhart DA, Yasuda SU, Woosley RL. Visual hallucination and tremor induced by sertraline and oxycodone in a bone marrow transplant patient. *J Clin Pharmacol* 2001;41:224-7.
13. Walter C, Ball D, Duffy M, Mellor JD. An unusual case of serotonin syndrome with oxycodone and citalopram. *Case Rep Oncol Med* 2012;2012:261787.
14. John S, Donnelly M, Uchino K. Catastrophic reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with serotonin syndrome. *Headache* 2013;53:1482-7.
15. Frost DA, Soric MM, Kaiser R, Neugebauer RE. Efficacy of tramadol for pain management in patients receiving strong cytochrome P450 2D6 inhibitors. *Pharmacotherapy* 2019;39:724-9.
16. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:879-923.
17. Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs* 1996;52 Suppl 3:39-47.
18. Ringland C, Mant A, McGettigan P, Mitchell P, Kelman C, Buckley N, et al. Uncovering the potential risk of serotonin toxicity in Australian veterans using pharmaceutical claims data. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:682-8.
19. Shatin D, Gardner JS, Stergachis A, Blough D, Graham D. Impact of mailed warning to prescribers on the co-prescription of tramadol and antidepressants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:149-54.
20. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Physician* 2015;18:395-400.
21. Park SH, Wackernah RC, Stimmel GL. Serotonin syndrome: is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants? *J Pharm Pract* 2014;27:71-8.
22. Ryan NM, Isbister GK. Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53:545-50.
23. Labate A, Newton MR, Vernon GM, Berkovic SF. Tramadol and new-onset seizures. *Med J Aust* 2005;182:42-3.
24. Ripple MG, Pestaner JP, Levine BS, Smialek JE. Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. *Am J Forensic Med Pathol* 2000;21:370-4.
25. Daubin C, Quentin C, Goullé JP, Guillotin D, Lehoux P, Lepage O, et al. Refractory shock and asystole related to tramadol overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:961-4.
26. Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. *Psychiatry (Edgmont)* 2009;6:17-21.
27. Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, Eichenbaum G, Englberger W, Flores CM, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1437-49.
28. Kirschner R, Donovan JW. Serotonin syndrome precipitated by fentanyl during procedural sedation. *J Emerg Med* 2010;38:477-80.
29. Koury KM, Tsui B, Gulur P. Incidence of serotonin syndrome in patients treated with fentanyl on serotonergic agents. *Pain Physician* 2015;18:E27-30.
30. Wahab MS, Nyfort-Hansen K, Kowalski SR. Inappropriate prescribing in hospitalised Australian elderly as determined by the STOPP criteria. *Int J Clin Pharm* 2012;34:855-62.

### Prescripción de psicotrópicos en pacientes pediátricos: una revisión de la literatura.

(*Prescrição de psicofármacos em pacientes pediátricos: uma revisão de literatura*).

Oliveira CRV, Moreira CN, & Reis BC.C

*Revista Eletrônica Acervo Médico*, (2022)2, e9382. <https://doi.org/10.25248/reamed.e9382.2022>

<https://acervomais.com.br/index.php/medico/article/view/9382/5790>

**Objetivo:** Analizar el patrón de prescripción de psicotrópicos en niños, según la edad y el sexo. Con el objetivo de detectar la existencia o no de prescripciones inadecuadas.

**Métodos:** El enfoque metodológico de este trabajo propone una revisión de la literatura con enfoque cualitativo y carácter descriptivo, a través de una revisión bibliográfica integradora de

las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina, Biblioteca Virtual en Salud y Directorio de Revistas de Acceso Abierto. Los descriptores utilizados fueron “prescripción excesiva”, “psicofármacos” y “niño”. Los criterios de inclusión fueron artículos de revistas, ensayos clínicos, aleatorizados o no aleatorizados, estudios de casos y controles, estudio de cohortes, acceso abierto, publicados en inglés, portugués, español, entre 2010 y 2021 y con edades comprendidas entre 2 y 18 años.

**Resultados:** Los psicofármacos incluidos son ansiolíticos, antipsicóticos, antidepresivos, antiepilépticos y psicoestimulantes utilizados para controlar conductas externalizantes e

internalizantes. Los agentes externalizantes, a su vez, son prevalentes en los niños, presentando divergencia de prescripciones y síntomas según las edades y el sexo abordado.

**Consideraciones finales:** Así, la prescripción de psicofármacos es inadecuada e indiscriminada en la mayoría de los casos, no respetando las edades mínimas de prescripción, diagnóstico e indicación de cada fármaco y clase.

Artículo disponible en portugués en el enlace que aparece en el encabezado

### La levotiroxina es ineficaz para tratar los síntomas depresivos en ancianos con tiroides hipoactiva subclínica

*(Levothyroxine ineffective for depressive symptoms in elderly patients with subclinical underactive thyroid)*

*Worst Pills, Best Pills Newsletter, septiembre 2021*

*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags:** Euthyrox, Levo-T, Levoxyl, Synthroid, Thyquidity, Thyro-Tabs, Tirosint, Tirosint-Sol, Unithroid, hipotiroidismo subclínico, TSH, T4, tiroxina, fibrilación auricular, depresión

Un estudio reciente, realizado rigurosamente, no detectó beneficios tras tratar con la hormona tiroidea levotiroxina (Euthyrox, Levo-T, Levoxyl, Synthroid, Thyquidity, Thyro-Tabs, Tirosint, Tirosint-Sol, Unithroid) a los adultos mayores con hipotiroidismo subclínico (una forma leve de tiroides hipoactiva) y síntomas depresivos. Este hallazgo es crucial porque con frecuencia los síntomas depresivos son la razón principal para prescribir el tratamiento con levotiroxina en esta población [1].

Es importante destacar que la levotiroxina es el fármaco más recetado en EE UU, y evidencia reciente indica que hasta el 61% de los adultos estadounidenses que cuentan con seguro médico y han sido diagnosticados recientemente con hipotiroidismo subclínico, inician tratamiento con el fármaco [2].

El nuevo estudio se publicó el 1 de febrero de 2021 en la revista Journal of the American Medical Association (JAMA) Network Open.

#### Sobre el hipotiroidismo

La glándula tiroidea produce hormonas -la tiroxina es la más importante- que son necesarias para el crecimiento y el desarrollo de los niños, y para regular los niveles de energía y el metabolismo en personas de todas las edades [3]. La T4 libre es la forma activa de la tiroxina que utiliza el organismo. La hormona estimulante del tiroides (TSH), que se produce en la glándula pituitaria -una estructura del tamaño de un guisante situada en el cerebro- induce la producción de T4.

El tiroides hipoactivo (hipotiroidismo), un problema frecuente que se debe a que la glándula tiroidea no produce suficiente hormona tiroidea para satisfacer las necesidades del organismo, se clasifica en dos tipos. El primero, el hipotiroidismo manifiesto, se caracteriza por niveles bajos de T4 libre en sangre y niveles elevados de TSH (el rango normal de niveles de TSH en sangre es de aproximadamente 0,4 a 4,0 miliunidades internacionales/litro [mIU/L]). Suele asociarse a síntomas inespecíficos que disminuyen la calidad de vida, como sensibilidad al frío, piel seca, estreñimiento, fatiga, calambres

musculares, cambios de voz y aumento de peso. Otros síntomas pueden ser ansiedad y depresión, falta de memoria, lentitud de pensamiento y debilidad muscular.

El segundo tipo, el hipotiroidismo subclínico, es una forma leve de hipoactividad tiroidea en la que los niveles de T4 libre están dentro del rango normal pero los niveles de TSH son elevados. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico pueden no experimentar ninguno de los síntomas asociados al hipotiroidismo manifiesto. Por lo tanto, se suele diagnosticar en base a los resultados de las pruebas de la función tiroidea. La progresión del hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo manifiesto, si se produce, suele ser lenta y variable [4].

Las guías de práctica clínica para el hipotiroidismo manifiesto recomiendan sistemáticamente el tratamiento con hormonas tiroideas -principalmente con levotiroxina, por vía oral una vez al día- para restablecer los niveles de hormonas tiroideas a la normalidad [5], lo que puede ayudar a prevenir complicaciones como las enfermedades cardíacas y la infertilidad, así como el desarrollo cerebral deficiente en los niños.

Como se discutió en la edición de noviembre de 2019 de Worst Pills, Best Pills News, las guías recientes de tratamiento del hipotiroidismo subclínico recomiendan no usar hormonas tiroideas en la mayoría de los adultos mayores de 30 años con o sin síntomas leves a moderados de hipotiroidismo subclínico (con excepción de los pacientes adultos con niveles muy altos de TSH [por encima de 20 mIU/L]) [6]. Esto se debe a que la evidencia reciente no muestra que el tratamiento de dichos pacientes con levotiroxina aporte ningún beneficio clínico, ni mejoras en la calidad de vida, ni de los síntomas relacionados con la tiroides [7]. Además, no hay pruebas sólidas de que el tratamiento con levotiroxina reduzca el riesgo de muerte o de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con hipotiroidismo subclínico [8].

#### El nuevo estudio [9]

El estudio publicado en JAMA Network Open era parte de un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo denominado TRUST en el que participaron adultos de 65 años o más, con hipotiroidismo subclínico que no habían sido tratados

previamente con levotiroxina. Estos sujetos se reclutaron en los Países Bajos y Suiza entre 2013 y 2016.

TRUST es el mayor ensayo realizado hasta ahora para evaluar el efecto de la levotiroxina en los síntomas depresivos de pacientes con hipotiroidismo subclínico. Incluyó a 427 sujetos con hipotiroidismo subclínico que fueron identificados a partir de las bases de datos de laboratorio (la edad media era de 75 años). Los investigadores definieron el hipotiroidismo subclínico como la presencia de un nivel de TSH persistentemente elevado (de 4,6 a 19,9 mIU/L) en dos o más ocasiones, separadas por al menos tres meses, pero con niveles normales de T4 libre.

De estos sujetos, 211 fueron asignados aleatoriamente para iniciar tratamiento con levotiroxina durante seis a ocho semanas, a una dosis de 50 microgramos (mcg) diarios (o 25 mcg para los sujetos con un peso corporal inferior a 50 kilogramos o con una enfermedad coronaria, como un infarto previo o una angina de pecho [dolor o presión en el pecho que suele extenderse y que resulta de un flujo sanguíneo inadecuado hacia el corazón a través de las arterias coronarias]). En estos sujetos, las dosis de levotiroxina se ajustaron en incrementos de 25 mcg en función de los niveles de TSH medidos entre seis y ocho semanas después de iniciar el fármaco y tras cada ajuste de la dosis, así como a los 12 meses de seguimiento; todo esto con el objetivo de alcanzar un nivel de TSH que estuviera dentro del rango normal.

Los 216 sujetos restantes recibieron un placebo y se sometieron a simulaciones de ajustes de dosis para tener una experiencia similar a las modificaciones de dosis en los sujetos del grupo tratado con levotiroxina.

Los investigadores compararon los síntomas depresivos entre los sujetos de ambos grupos, al inicio y durante el seguimiento, y para ello utilizaron una escala validada de autoevaluación de la depresión.

Descubrieron que, tras 12 meses de seguimiento, los síntomas depresivos entre los sujetos del grupo tratado con levotiroxina no diferían de los del grupo placebo. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos de ambos grupos en cuanto a la depresión leve de desarrollo reciente.

Estos resultados se mantuvieron en varios análisis de subgrupos según la edad, el sexo o los niveles de TSH. Además, en comparación con los que recibieron placebo, los sujetos con mayores puntuaciones de depresión al inicio del estudio no mejoraron tras recibir tratamiento con levotiroxina.

Los investigadores consideraron que la calidad de la evidencia de su ensayo era "alta". Sin embargo, reconocieron que sus hallazgos pueden no ser generalizables a los adultos mayores con hipotiroidismo subclínico que tienen síntomas depresivos graves, un grupo que no estaba representado en su estudio.

### Lo que puede hacer

Si su médico ha determinado que usted tiene hipotiroidismo subclínico, discuta este artículo con él o ella, especialmente si es un adulto mayor que está considerando el tratamiento con hormonas tiroideas.

Según las guías del BMJ que comentamos en nuestro artículo de

noviembre de 2019, generalmente las hormonas tiroideas no se recomiendan para el hipotiroidismo subclínico en adultos, a menos que sus niveles de TSH sean persistentemente superiores a 20 mIU/L, tengan menos de 30 años, presenten síntomas graves de hipotiroidismo o estén tratando de quedar embarazadas o en riesgo de tener un embarazo no planificado [10]. En general, todos estos pacientes necesitan ver a un médico de forma regular para controlar la progresión o la resolución de su hipotiroidismo subclínico.

Si usted y su médico determinan que necesita un tratamiento con hormonas tiroideas para cualquier tipo de hipotiroidismo, manifiesto o subclínico, opte por la levotiroxina, el medicamento estándar para la tiroides hipoactiva [11]. Tome el medicamento con el estómago vacío -al menos 30 minutos antes del desayuno- y no lo tome durante las cuatro horas siguientes al consumo de cualquier antiácido o suplemento que contenga calcio o hierro [12]. Tomar demasiada levotiroxina puede causar problemas graves, como fibrilación auricular (un trastorno frecuente del ritmo cardíaco) u osteoporosis (adelgazamiento de los huesos) [13].

Su médico le pedirá un análisis de sangre aproximadamente entre seis y ocho semanas después de empezar a tomar levotiroxina y, si es necesario, le irá ajustando la dosis [14]. Cada vez que le cambie la dosis, le hará otro análisis de sangre. Una vez que haya alcanzado la dosis adecuada, su médico probablemente repetirá el análisis de sangre en seis meses y luego una vez al año.

### Referencias

1. Wildisen L, Del Giovane C, Moutzouri E, et al. An individual participant data analysis of prospective cohort studies on the association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms. *Sci Rep.* 2020;10(1):19111.
2. Brito JP, Ross JS, Kawkgi OM El, et al. Levothyroxine use in the United States, 2008-2018. *JAMA Intern Med.* 2021;(June 21):E1-E4.
3. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Hypothyroidism. March 2013. [http://www.niddk.nih.gov/-/media/Files/Endocrine-Diseases/Hypothyroidism\\_508.pdf](http://www.niddk.nih.gov/-/media/Files/Endocrine-Diseases/Hypothyroidism_508.pdf). Accessed July 8, 2021.
4. Subclinical hypothyroidism. No proof of benefit from treatment with thyroid hormone. *Prescrire Int.* 2020;29(216):160.
5. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: Where we've been and where we're going. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 2):47-58.
6. New guideline recommends against thyroid hormone treatment for most adults with mildly underactive thyroid. *Worst Pills, Best Pills News.* November 2019. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1298>. Accessed July 8, 2021.
7. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2019;365(May 14):l2006.
8. Subclinical hypothyroidism. No proof of benefit from treatment with thyroid hormone. *Prescrire Int.* 2020;29(216):160.
9. Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, et al. Effect of levothyroxine therapy on the development of depressive symptoms in older adults with subclinical hypothyroidism: An ancillary study of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e2036645.
10. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2019;365(May 14):l2006.
11. Oral treatments for hypothyroidism. *Worst Pills, Best Pills News.* November

2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1067>. Accessed July 8, 2021.
12. AbbVie Inc. Label: levothyroxine (SYNTHROID). July 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=1e11ad30-1041-4520-10b0-8f9d30d30fcc&type=display>. Accessed July 8, 2021.

13. Ibid.
14. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Hypothyroidism. March 2013. [http://www.niddk.nih.gov/-/media/Files/Endocrine-Diseases/Hypothyroidism\\_508.pdf](http://www.niddk.nih.gov/-/media/Files/Endocrine-Diseases/Hypothyroidism_508.pdf). Accessed July 8, 2021.

**A pesar de los grandes riesgos, a los pacientes con demencia se les suele recetar múltiples fármacos psicoactivos**  
(*Despite big risks, dementia patients often prescribed multiple psychoactive drugs*)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, septiembre de 2021

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)

**Tags:** sistema nervioso central, psicotrópicos, antiepilépticos, benzodiacepina, opioides, adulto mayor, antidepresivos, sobremedicación, problemas cognitivos, Alzheimer, Lewy, gabapentina, Gralise, Horizant, Neurontin, trazodona, quietapina, Seroquel

Los problemas de comportamiento asociados a la demencia han hecho que se generalice, en estos pacientes, el uso de medicamentos activos en el sistema nervioso central (SNC). Los medicamentos activos en el SNC (también denominados psicotrópicos o psicoactivos) son aquellos que tienen una potente actividad en el cerebro humano e incluyen las siguientes clases terapéuticas: antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos (fármacos para las convulsiones), tranquilizantes con benzodiazepinas, fármacos para el insomnio sin benzodiazepinas (a menudo denominados fármacos Z) y opioides.

Una investigación publicada el 9 de marzo de 2021 en el Journal of the American Medical Association (JAMA) cuantificó el uso simultáneo de múltiples fármacos que actúan sobre el SNC entre los pacientes mayores con demencia que residen en EE UU. Los investigadores descubrieron un marcado exceso de uso de fármacos que actúan sobre el SNC en estos pacientes, a pesar de que acarrearían riesgos importantes, incluyendo la muerte prematura.

**Generalidades sobre la demencia**

La demencia suele provocar reducciones devastadoras de la cognición (la capacidad de pensar, recordar y razonar) que interfieren en el lenguaje, la percepción, la resolución de problemas, la atención, la regulación emocional y el mantenimiento de la personalidad [1]. El trastorno se puede presentar con diferentes niveles de gravedad, desde leve a grave, y en este último caso puede requerir que las personas dependan completamente de otras para sus actividades diarias básicas (por ejemplo, comer, bañarse e ir al baño).

Aunque hasta la mitad de las personas mayores de 85 años pueden tener algún grado de demencia, la enfermedad no es un componente inevitable del envejecimiento, ya que muchas personas viven hasta los 90 años y más sin ningún signo de dicha enfermedad [2].

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia en EE UU, afecta a más de seis millones de personas, la mayoría de ellas mayores de 65 años [3]. Un rasgo distintivo de la enfermedad de Alzheimer son los depósitos anormales de una proteína llamada beta-amiloide en el cerebro. Otros tipos de demencia son los siguientes:

- Demencia de cuerpos de Lewy (caracterizada por depósitos anormales de otra proteína, la alfa-sinucleína, en el cerebro) [4].
- Trastornos frontotemporales (debidas a daño en las células nerviosas de las partes del cerebro conocidas como lóbulos frontales y temporales, que desempeñan un papel clave en el pensamiento, el lenguaje y la memoria) [5].
- Demencia vascular (causada por accidentes cerebrovasculares y otros trastornos que provocan una disminución del flujo sanguíneo al cerebro) [6].

**Estudio de polifarmacia con actividad en el SNC [7].**

Para el estudio que se acaba de publicar en JAMA, los investigadores utilizaron las facturas de Medicare para identificar a todos los pacientes de EE UU que estuvieron inscritos de forma continua en el programa tradicional de Medicare, de pago por servicio, entre 2015 y 2017, que habían sido diagnosticados con demencia y no residían en hogares de ancianos. Casi 1,2 millones de pacientes cumplían estos criterios y fueron incluidos en el estudio. Para la mitad de los pacientes no se especificó el tipo de demencia, el 40% tenía la enfermedad de Alzheimer y el 15% una demencia vascular (algunos pacientes estaban diagnosticados con varios tipos de demencia).

Los investigadores determinaron la proporción de estos pacientes que recibieron polifarmacia con actividad en el SNC en 2018, definida como haber surtido recetas para tres o más medicamentos diferentes con actividad en el SNC simultáneamente, durante más de 30 días consecutivos, en cualquier momento durante ese año.

La Sociedad Americana de Geriátrica desaconseja la polifarmacia con productos activos en el SNC en los pacientes de edad avanzada, porque se asocia con un mayor riesgo de caídas [8]. El uso por parte de la población adulta de una combinación de medicamentos activos en el SNC también se asocia con el deterioro cognitivo [9], así como con el deterioro de la respiración y, cuando se trata de opioides, la muerte [10].

Se detectó polifarmacia con productos activos en el SNC en 161.412 (14%) pacientes con demencia. Estos casos correspondían a más de un millón de personas-mes de exposición a polifarmacia con actividad en el SNC. Entre los expuestos a la polifarmacia con actividad en el SNC, el 58% la recibió durante más de seis meses y el 7% durante todo un año, y el 29% estuvo expuesto a cinco o más medicamentos.

Los antidepresivos estuvieron presentes en el 92% de los días de polifarmacia con actividad en el SNC, los antiepilépticos en el 62%, los antipsicóticos en el 47%, las benzodiazepinas en el 41%, los opioides en el 32% y los fármacos Z en el 6%. La gabapentina (Gralise, Horizant, Neurontin), un antiepiléptico, fue el medicamento con actividad en el SNC más recetado, participando en el 33% de todos los días de polifarmacia. Los dos medicamentos más recetados que le siguieron y que tenían actividad en el SNC fueron el antidepresivo trazodona (sólo genérico) y el antipsicótico quetiapina (Seroquel), que participaron en el 26% y el 24% de los días de polifarmacia, respectivamente.

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a la gabapentina y a la quetiapina como de Uso Limitado [11, 12] y la trazodona está clasificada como **No Usar** porque hay antidepresivos más seguros. La quetiapina es uno de los muchos antipsicóticos que llevan la siguiente advertencia de recuadro negro, la más fuerte requerida por la FDA, en el etiquetado del producto:

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia que reciben tratamiento con antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Seroquel no está aprobado para pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia [13].

Al discutir sus resultados, los autores del artículo publicado en JAMA señalaron apropiadamente que hay "mínima evidencia de alta calidad" de que los antidepresivos sean eficaces para tratar la depresión en pacientes con demencia. Además, afirmaron que la trazodona se utiliza a menudo para el insomnio, la gabapentina para los trastornos psiquiátricos y ciertos trastornos del dolor [14], y la quetiapina para la ansiedad o el insomnio – y todos esos usos son problemáticos porque no están aprobados por la FDA (los llamados usos "fuera de etiqueta").

### Lo que puede hacer

Si tiene demencia o es el cuidador principal de un ser querido con demencia, controle cuidadosamente los medicamentos que le han recetado a usted o a su ser querido. Asegúrese de que todos los médicos implicados (las personas mayores suelen acudir a varios) tengan una lista completa de los medicamentos que usted o su ser querido está tomando. Asegúrese de que cualquier medicamento con actividad en el SNC ha sido prescrito para un uso aprobado por la FDA y evite utilizar más de un medicamento con actividad en el SNC a la vez.

Nunca reduzca o interrumpa la toma de un fármaco con actividad en el SNC sin hablar primero con el médico que se lo recetó o con el profesional de la salud.

### Bifosfonatos orales para la osteoporosis: advertencias importantes

(Oral bisphosphonates for osteoporosis: Important en breves instants)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, octubre 2021

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)

**Tags:** alendronato, Binosto, Fosamax, ibandronato, Boniva, risedronato, Actonel, Atelvia, osteoporosis, necrosis de mandíbula, osteopenia, fracturas atípicas, menopausia, riesgo de fractura ósea, Paget, problemas gastrointestinales, hipocalcemia

### Referencias

1. National Institutes of Health, National Institute on Aging. Basics of Alzheimer's disease and dementia. What is dementia? Symptoms, types, and diagnosis. December 31, 2017. <https://www.nia.nih.gov/health/what-dementia-symptoms-types-and-diagnosis>. Accessed June 28, 2021.
2. *Ibid.*
3. National Institutes of Health, National Institute on Aging. Alzheimer's disease fact sheet. May 22, 2019. <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>. Accessed June 28, 2021.
4. National Institutes of Health, National Institute on Aging. Related dementias: What Is Lewy body dementia? June 27, 2018. <https://www.nia.nih.gov/health/what-lewy-body-dementia>. Accessed June 28, 2021.
5. National Institutes of Health, National Institute on Aging. Related dementias: What are frontotemporal disorders? March 29, 2019. <https://www.nia.nih.gov/health/what-are-frontotemporal-disorders>. Accessed June 28, 2021.
6. National Institutes of Health, National Institute on Aging. Related dementias: Vascular contributions to cognitive impairment and dementia. December 31, 2017. <https://www.nia.nih.gov/health/vascular-contributions-cognitive-impairment-and-dementia>. Accessed June 28, 2021.
7. Maust DT, Strominger J, Kim HM, et al. Prevalence of central nervous system-active polypharmacy among older adults with dementia in the US. *JAMA*. 2021;325(10):952-961.
8. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-694.
9. Wright RM, Roumani YF, Boudreau R, et al. Effect of central nervous system medication use on decline in cognition in community-dwelling older adults: Findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):243-50.
10. Park TW, Saitz R, Ganoczy D, et al. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ*. 2015;350 (June 10):h2698.
11. Gabapentinoid drug use is exploding despite poor safety and efficacy profiles. *Worst Pills, Best Pills News*. October 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1358>. Accessed June 28, 2021.
12. Dangerous atypical antipsychotics minimally effective for depression. *Worst Pills, Best Pills News*. December 2015. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1002>. Accessed June 28, 2021.
13. AstraZeneca. Label: quetiapine (SEROQUEL). September 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/020639s070lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020639s070lbl.pdf). Accessed May 3, 2021.
14. Gabapentinoid drug use is exploding despite poor safety and efficacy profiles. *Worst Pills, Best Pills News*. October 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1358>. Accessed May 3, 2021.

Los bifosfonatos son una clase de medicamentos aprobados por la FDA para reducir el riesgo de fractura ósea secundaria a la osteoporosis (densidad ósea muy baja) en las mujeres posmenopáusicas [1,2]. Algunos de estos fármacos también están

aprobados para reducir el riesgo de fractura en hombres con osteoporosis y en hombres o mujeres con la enfermedad de Paget, que conlleva una deformación ósea localizada y una pérdida de hueso [3]. En EE UU se han aprobado tres formas orales de bifosfonatos: alendronato (Binosto, Fosamax), ibandronato (Boniva) y risedronato (Actonel, Atelvia).

Los bifosfonatos (a veces denominados "agentes antirresortivos") inhiben la actividad de las células óseas que descomponen y reabsorben el hueso. La descomposición y la creación de hueso están relacionadas, por lo que estos fármacos reducen la pérdida ósea total al inhibir la descomposición del hueso.

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen designa a los bifosfonatos como de Uso Limitado para reducir el riesgo de fractura relacionada con la osteoporosis posmenopáusicas, sólo después de haber intentado hacer los cambios en la dieta y el ejercicio que se requieren para tratar dicha enfermedad ósea. También se recomienda que estos fármacos sólo se utilicen en aquellas personas con alto riesgo de fractura, y que no se usen de forma continuada durante más de cinco años [4].

Los pacientes que toman bifosfonatos deben ser conscientes de que estos fármacos se asocian a una amplia gama de efectos adversos potencialmente graves.

#### **Advertencias y precauciones [5,6,7]**

La etiqueta/ficha técnica que ha aprobado la FDA para los bifosfonatos advierte que estos fármacos pueden causar inflamación o lesiones gastrointestinales superiores (GI); empeoramiento de la hipocalcemia (nivel bajo de calcio en la sangre); osteonecrosis (muerte del hueso) de la mandíbula; dolor óseo, articular y muscular grave; y fractura atípica del fémur (hueso del muslo).

**Efectos adversos en el tracto GI superior.** Dado que los bifosfonatos pueden causar inflamación o daños en el revestimiento interno del esófago, el estómago o el duodeno (primera parte del intestino delgado), pueden provocar ardor de estómago, úlceras y hemorragias. Las personas con problemas activos en el tracto gastrointestinal superior (por ejemplo, esófago de Barrett, enfermedad por reflujo gastroesofágico o gastritis) deben tener especial precaución al utilizar los bifosfonatos. Los usuarios deben alertar a sus médicos inmediatamente si desarrollan dificultad o dolor al tragar, dolor en el pecho, empeoramiento del ardor de estómago o ardor de estómago de nueva aparición. El riesgo de que se produzcan efectos adversos en la parte superior del tracto gastrointestinal puede reducirse si se toman los bifosfonatos con seis u ocho onzas de agua, y si se permanece en posición vertical (no tumbado) después de ingerir el medicamento, durante 30 minutos (en el caso del alendronato y el risedronato) o 60 minutos (en el caso del ibandronato). Los pacientes con trastornos que provoquen un retraso en el vaciado del esófago (como una estenosis) o que no puedan permanecer en posición vertical durante los 30 o 60 minutos especificados, no deben utilizar estos medicamentos.

**Exacerbación de la hipocalcemia.** Dado que la hipocalcemia puede verse exacerbada por el uso de bifosfonatos, los trastornos del metabolismo del calcio (como la deficiencia de vitamina D) se deben corregir antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

Los pacientes con hipocalcemia preexistente no deben tomar estos medicamentos.

**Dolor músculo-esquelético.** Desde que la FDA aprobó los bifosfonatos, se han notificado casos de dolor óseo, articular o muscular grave y ocasionalmente incapacitante en pacientes que tomaban estos fármacos. La aparición del dolor varía desde un día hasta varios meses después de empezar a tomar los fármacos. La interrupción de la medicación suele aliviar los síntomas.

**Osteonecrosis de la mandíbula.** Aunque la osteonecrosis de la mandíbula se puede producir de forma espontánea en pacientes que utilizan bifosfonatos, generalmente se asocia a la extracción de un diente o a una infección local que tarda en cicatrizar. El riesgo de osteonecrosis mandibular puede aumentar con el uso prolongado de bifosfonatos. Para los pacientes que requieren procedimientos dentales invasivos -incluyendo la extracción de dientes, implantes dentales y cirugía que afecte al hueso de la mandíbula- la interrupción del tratamiento con bifosfonatos puede reducir el riesgo de osteonecrosis. Si se produce osteonecrosis de la mandíbula se debe consultar a un cirujano oral. Se debe considerar la posibilidad de evitar o suspender los bifosfonatos cuando hay preocupaciones dentales.

**Fracturas atípicas de fémur.** Las fracturas del fémur (desde justo debajo de la cadera hasta por encima de la rodilla) tras un traumatismo mínimo o nulo -denominadas fracturas atípicas- se han observado raramente en pacientes que utilizan bifosfonatos, aunque los pacientes que no utilizan bifosfonatos también experimentan este tipo de fracturas. Cualquier paciente con un historial de exposición a bifosfonatos que experimente un dolor nuevo e inexplicable en el muslo o la ingle debe consultar con un médico para descartar una fractura atípica de fémur. Todo paciente al que se le diagnostique una fractura de este tipo en una pierna debe ser evaluado para detectar fracturas atípicas en la otra pierna.

**Reacciones de hipersensibilidad [8, 9,10].** Se han notificado raramente varios tipos de hipersensibilidad y reacciones cutáneas adversas potencialmente mortales, como angioedema, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, con el uso de bifosfonatos.

#### **Lo que puede hacer**

Si es usted una mujer de 65 años o más, pida a su médico que evalúe su riesgo de fractura, teniendo en cuenta todos sus factores de riesgo y no sólo su densidad ósea. Puede calcular su puntuación de riesgo de fractura utilizando la calculadora en línea que está disponible en este enlace <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=9>. Si tiene un alto riesgo de fractura (lo que significa que su riesgo de fractura de cadera es del 3% o más en los próximos 10 años) o ya ha sufrido una fractura de cadera o una fractura vertebral, hable con su médico sobre su ingesta de calcio y vitamina D, su régimen de ejercicio y la necesidad de recetarle un bifosfonato oral.

Antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos orales, consulte con su dentista o cirujano oral sobre cualquier problema de dientes o mandíbula que se deba tratar antes de iniciar el tratamiento. Consulte también con su médico sobre cualquier preocupación que tenga en relación con su metabolismo del

calcio u otros minerales antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos.

Tome sus comprimidos de bifosfonatos con entre seis y ocho onzas de agua, y evite acostarse durante al menos 30 minutos (o una hora para el ibandronato) después de tomar su dosis.

Utilice los bifosfonatos durante no más de cinco años consecutivos para minimizar el riesgo de fracturas atípicas de fémur. Una vez transcurrido este periodo de tiempo, debe hablar con su médico sobre la posibilidad de hacer una pausa en el tratamiento durante varios años o de suspenderlo definitivamente, dependiendo de su riesgo individual en ese momento.

Consulte con su médico de inmediato si experimenta alguno de los siguientes síntomas mientras toma bifosfonatos:

- Dolor muscular, articular u óseo
- Dolor en el muslo o en la ingle
- Ardor de estómago u otros trastornos gastrointestinales
- Erupción cutánea u otras reacciones alérgicas, incluida la hinchazón

#### Referencias

1. Anthamatten A, Parish A. Clinical update on osteoporosis. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(3):265-275.
2. National Institute of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. Osteoporosis overview. October 2019. <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/osteoporosis/overview>. Accessed August 10, 2021.

3. Barbosa JS, Almeida Paz FA, Braga SS. Bisphosphonates, old friends of bones and new trends in clinics. *J Med Chem*. 2021;64(3):1260-1282.
4. New research shows bisphosphonates prevent osteoporosis-related hip fractures. *Worst Pills, Best Pills News*. April 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1391>. Accessed August 10, 2021.
5. Ascend Therapeutics. Label: alendronate (BINOSTO). March 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=b278a11a-b8d7-49f3-9b38-29b67c4c417e&type=display>. Accessed August 10, 2021.
6. Allergan USA, Inc. Label: risedronate (ACTONEL). November 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=24ed00e0-25e2-49a8-97fc-66c1b417dc0b&type=display>. Accessed August 10, 2021.
7. Genentech USA, Inc. Label: ibandronate (BONIVA). October 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=841bf769-0148-42a8-a4d0-ff062b4734e8&type=display>. Accessed August 10, 2021.
8. Ascend Therapeutics. Label: alendronate (BINOSTO). March 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=b278a11a-b8d7-49f3-9b38-29b67c4c417e&type=display>. Accessed August 10, 2021.
9. Allergan USA, Inc. Label: risedronate (ACTONEL). November 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=24ed00e0-25e2-49a8-97fc-66c1b417dc0b&type=display>. Accessed August 10, 2021.
10. Genentech USA, Inc. Label: ibandronate (BONIVA). October 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=841bf769-0148-42a8-a4d0-ff062b4734e8&type=display>. Accessed August 10, 2021.

### Comentario: El origen de la terapia con esketamina

Roger Ortiz Climent y Emilio Pol Yanguas

*Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

A partir del artículo de Emily Witt. *The New Yorker*, December 29, 2021 “Ketamine therapy is going mainstream. Are we ready?” <https://www.newyorker.com/culture/annals-of-inquiry/ketamine-therapy-is-going-mainstream-are-we-ready>

La ketamina fue sintetizada en 1962 por Calvin Stevens, que trabajaba para la farmacéutica Parke-Davis, cuando buscaba una alternativa menos volátil a la fenciclidina, que se había estado usando como anestésico. Cuando en 1965 Edward Domino inició, con presos de Michigan como sujetos de experimentación, el primer ensayo clínico con ketamina, observó que a dosis altas producía pérdida de conciencia, pero a dosis más bajas producía efectos psicodélicos. Parecía separar la mente del cuerpo sin pérdida de conciencia, así que para describir esta peculiaridad se ideó el término “anestésico disociativo”. Finalmente, en 1970 la FDA autorizó su comercialización y actualmente se sigue empleando como anestésico de urgencias y en uso veterinario.

A finales de los años 60 del siglo XIX, el psiquiatra Salvador Roquet realizaba en la ciudad de México terapias de grupo asistidas con plantas psicoactivas (peyote, datura, ipomea y psilocybe). La idea que subyacía a estas terapias era empujar al paciente hacia un renacimiento psicoespiritual, pero algunos calificaban estas experiencias como terroríficas, por lo que para suavizarlas y reducir la ansiedad que generaban, empezó a añadir al final de las sesiones el anestésico ketamina. En 1972 el

“Centro de Investigaciones Psiquiátricas de Maryland” (CIP) invitó a Roquet a compartir sus experiencias con ketamina. Anteriormente, en una institución relacionada con el CIP, el Spring Grove Hospital, se había estado investigando desde los inicios de los años 50 con el uso terapéutico de LSD y otras sustancias psicodélicas. Ya en 1968 el gobierno USA había ilegalizado la posesión de LSD y en 1974 Roquet fue acusado y encarcelado en México por delito contra la salud y tráfico de drogas.

La ketamina continuó comercializándose como anestésico, y los psiquiatras contraculturales continuaron experimentando con ella y también se convirtió en una popular sustancia de abuso en las fiestas. Así las cosas, a finales de la década de los 90 del siglo XX el gobierno USA la incluyó en la lista III de sustancias controladas, para frenar su uso desviado. Durante las investigaciones psiquiátricas, en las que la ketamina se empleaba para mimetizar los síntomas psicóticos de la esquizofrenia, se observó que la sustancia causaba una mejoría en el humor de las personas que la recibían y que una única dosis intravenosa tenía un efecto antidepresivo rápido que duraba entre días y semanas.

En el año 2000 Berman R y colaboradores publicaron un pequeño estudio sobre el rápido efecto antidepresivo de la ketamina (*Biol Psychiatry* 2000; 47:351-4). Para el 2010 muchos médicos recomendaban la ketamina para pacientes agudamente

suicidas (indicación que no había sido aprobada por las autoridades encargadas de la regulación de medicamentos, como la FDA) y se comenzaron a abrir “clínicas de ketamina”. Esta sustancia se proponía como remedio para la infelicidad proveniente de traumas infantiles, una magnífica oportunidad de negocio a la que se sumaron anestesiólogos, psiquiatras y urgenciólogos. En estas clínicas se practican diversos métodos de administración de ketamina, que van desde la perfusión intravenosa, o de inyecciones intramusculares, a la administración oral. Aprovechando las oportunidades creadas por la pandemia para la distribución por correo de medicamentos con receta, incluso han surgido clínicas por internet que se anuncian en redes sociales.

El inmenso potencial de mercado vislumbrado con el uso de psicodislépticos ha resultado ser atractivo para las empresas de inversión de capital-riesgo, dedicadas al establecimiento de este tipo de clínicas y a la investigación de sustancias psicodélicas utilizables para oponerse a los malestares de la vida cotidiana. Entre las sustancias calificadas como psicodislépticos, además de la ketamina y la fenciclidina, figuran la psilocibina y el LSD. En la prensa general aparecen noticias que animan a la búsqueda de estas sustancias para solucionar problemas mentales, apoyándose en datos anecdóticos. La mayoría de las clínicas de ketamina recomiendan un paquete inicial de 4 a 6 sesiones a lo largo de 2 a 4 semanas, con refuerzos posteriores según se necesiten. El usuario paga por la primera sesión unos US\$750 y cada US\$1.000 por cada una de las posteriores, fundamentalmente para cubrir el costo del terapeuta, ya que el coste de la ketamina es unos US\$7 la dosis.

La industria farmacéutica convencional también quiere aprovechar el tirón y en 2019 la FDA y la EMA (la agencia europea de medicamentos) aprobaron un medicamento a base de esketamina de autoadministración intranasal para el tratamiento de la depresión resistente a fármacos antidepresivos convencionales y para las urgencias psiquiátricas por trastorno depresivo, en ambos casos en combinación con terapia antidepresiva oral. Lo comercializa la compañía Johnson and Johnson (Janssen en Europa, aunque en España el 21 de febrero de 2022 aún no se había comercializado). La esketamina es uno de los dos enantiómeros que se encuentran en la ketamina, y que son una imagen especular de la otra, ambos tienen las mismas propiedades químicas y físicas, excepto la interacción con la luz polarizada y la actividad biológica. La comercialización de enantiómeros es una estrategia ampliamente utilizada por la industria farmacéutica para prolongar el periodo comercialmente

lucrativo útil de fármacos cuya patente ha caducado. Con esta estrategia de monopolización del mercado, los precios se incrementan desorbitadamente. El precio propuesto para una dosis de esketamina nasal oscilaría entre €500 y 800. Las dosis inicialmente se administran 2 veces por semana durante 4 semanas y luego semanal o quincenalmente. A ello habría que añadir el coste del elevado uso de servicios para la salud que el tratamiento implica. La conclusión emerge por sí sola.

La empresa comercializadora de esketamina indica que no se han producido casos de dependencia, abuso o uso desviado de la sustancia durante los ensayos clínicos. Pero la situación extraordinariamente controlada que implica la realización de un ensayo clínico dista astralmente de la situación que se produce una vez comercializado el producto. El fabricante argumenta que el producto nunca se dispensará al paciente, sino que irá desde el farmacéutico al terapeuta para, en presencia de este, ser autoadministrado por el paciente, que nunca estará en poder de más dosis que la que se esté administrando. Este es un argumento extraordinariamente débil. La ketamina como anestésico sigue un circuito más estricto, el paciente ni siquiera se la autoadministra y, sin embargo, es evidente el abuso de la misma. O quizá la diferencia está en que la industria médico-farmacéutica no se lucra con la ketamina como puede hacerlo con un producto como éste preparado de esketamina.

Los ensayos clínicos con esketamina para la depresión resistente no han producido resultados concluyentes, según se reconoce en la propia ficha técnica del producto. Si bien el suicidio es un importantísimo problema de salud pública, también la propia ficha técnica de la sustancia reconoce que la esketamina nunca ha probado reducir la incidencia de suicidios. Por otra parte, el fármaco se dirige a paliar malestares relacionados fundamentalmente con el estilo de vida de los potenciales usuarios, pero el uso repetido de ketamina se sabe que causa una rápida tolerancia y una alta dependencia psicológica, también genera problemas de memoria y ha sido empleada para cometer delitos sexuales (Rev Toxicol 2003; 20:182-6).

Probablemente la falta de acuerdo entre la comisión interministerial de precios de los medicamentos y la empresa comercializadora sobre los riesgos de dependencia y uso desviados del producto, la eficacia a largo plazo, el precio final del producto y la posibilidad de financiación pública (y en definitiva de su utilidad pública e incluso de los posibles riesgos) sea el motivo por el que no se ha comercializado.

### **La ketamina no es mejor que el placebo para reducir la ideación suicida en la depresión**

Pedro Simons

*Loco en América*, 14 de febrero de 2022

[https://www.madinamerica.com/2022/02/ketamine-suicidal-ideation-depression/?mc\\_cid=84f3e45d10&mc\\_eid=8604156fec](https://www.madinamerica.com/2022/02/ketamine-suicidal-ideation-depression/?mc_cid=84f3e45d10&mc_eid=8604156fec)

Editado por Salud y Fármacos

La ketamina tampoco tuvo efecto sobre los intentos de suicidio en comparación con el placebo. Una persona que tomó ketamina en el estudio se suicidó.

Un nuevo estudio en BMJ [1] desafía la noción de que la ketamina tiene efectos antisuicidas. En este ensayo aleatorizado y controlado, los investigadores encontraron que la ketamina no

era mejor que el placebo para reducir la ideación suicida (pensamientos/intención) en la depresión.

La ketamina superó al placebo para el trastorno bipolar, pero solo a corto plazo. A las 6 semanas de seguimiento, la ketamina tampoco fue mejor que el placebo para el trastorno bipolar. Un participante murió por suicidio en el grupo de ketamina versus

ninguno en el grupo placebo. Las tasas de intentos de suicidio fueron casi las mismas en ambos grupos.

Mocrane Abbar dirigió el estudio en la Universidad de Montpellier, Nîmes, Francia. Incluyó a 156 pacientes que fueron hospitalizados por ideación suicida. Cincuenta y dos tenían un diagnóstico de trastorno bipolar, 56 tenían un diagnóstico de depresión y 48 tenían otros diagnósticos (p. ej. trastornos de ansiedad, distimia). Fueron asignados al azar para recibir dos infusiones de ketamina (con 24 horas de diferencia) o dos infusiones de solución salina (como placebo). Alrededor del 88% de los participantes habían intentado suicidarse en el pasado.

El resultado principal fue si los participantes tenían pensamientos suicidas 72 horas después de su última inyección. Para aquellos con trastorno bipolar, el fármaco pareció tener un fuerte efecto a corto plazo: el 84,6 % de los que recibieron ketamina frente al 28,0 % de los que recibieron placebo ya no tenían pensamientos suicidas. Sin embargo, la ketamina no fue diferente del placebo (estadísticamente hablando) para las personas con depresión u otros diagnósticos. Aproximadamente la misma cantidad de personas en estos grupos continuaron teniendo pensamientos suicidas. Se produjo un intento de suicidio durante las primeras 72 horas, y fue alguien que tomó el fármaco activo, no un placebo.

Las tasas de intentos de suicidio durante las siguientes seis semanas no fueron estadísticamente diferentes entre los que participaron en el grupo placebo y en el grupo ketamina, lo que significa que la droga en realidad no impidió que las personas intentaran suicidarse durante ese tiempo, incluso entre aquellos con trastorno bipolar.

Durante el resto del estudio, una persona se suicidó después de tomar ketamina. Según los autores, "el comité de supervisión determinó que no estaba relacionado con la intervención".

No está claro cómo la muerte por suicidio, en un ensayo para determinar si un tratamiento previene los pensamientos suicidas, se podría considerar "no relacionada con la intervención".

Los hallazgos de este estudio desafían la idea de que la ketamina es particularmente efectiva para la depresión y específicamente para prevenir el suicidio en personas con depresión.

En una editorial acompañante [2], Riccardo De Giorgi de la Universidad de Oxford señala que: el estudio "quizás desafía la noción predominante de que los pacientes con depresión mayor se beneficiarían más de la ketamina". Agrega: "De hecho, tanto la atención habitual como la ketamina administrada con la atención habitual resultaron en tasas de remisión bajas y comparables del 35,7 % y el 42,3 % para la ideación suicida, respectivamente, en pacientes con trastorno depresivo".

A pesar de descubrir que la ketamina era ineficaz tanto para la depresión como para otros trastornos, que los efectos incluso para el trastorno bipolar eran temporales y que no reducía los intentos reales de suicidio, Abbas y sus co-investigadores concluyen que "los hallazgos indican que la ketamina es rápida, segura a corto plazo y aporta beneficios persistentes para la atención aguda en pacientes suicidas". Tal como se puede ver en el párrafo siguiente, los autores de este artículo tenían vínculos financieros con la industria farmacéutica, incluidas las empresas que comercializan la ketamina y sus derivados, lo que puede explicar la incongruencia de sus conclusiones.

Apoyo de PHRC-N 2013 para el trabajo presentado; FJ no tiene declaración de intereses desde hace cinco años. PG recibió, durante los últimos cinco años, honorarios por presentaciones en congresos o participación en consejos científicos de Alcediag-Alcen, Angelini, GSK, Janssen, Lundbeck, Otsuka, SAGE y Servier. WE-H informa haber recibido ingresos personales de Eisai, Janssen, Lundbeck, Otsuka, UCB y Chugai. PC recibió honorarios por conferencias y consultas de Exeltis, Janssen y Pfizer. GV es parte de una junta científica de Janssen. RG ha recibido una compensación como miembro del consejo asesor científico de Janssen, Lundbeck, Roche, SOBI y Takeda; se ha desempeñado como consultor y/o conferencista para Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Pierre Fabre, Lilly, Lundbeck, MAPREG, Otsuka, Pileje, SANOFI, Servier, LVMH y recibió compensación; y ha recibido apoyo a la investigación de Servier; es cofundador y accionista: Regstem. P-ML ha recibido compensaciones como consultor y miembro de un consejo asesor científico de Janssen. LS declara haber recibido honorarios como miembro de la junta asesora, y apoyo para viajes y para realizar actividades como consultor y conferencista en los últimos cinco años de Janssen, Lundbeck y Otsuka; honorarios por ser parte de la junta asesora, y apoyo para viajes para realizar actividades como consultor, profesor y miembros de la facultad en los últimos cinco años de Eisai, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Sanofi, Teva. MA declara honorarios de Astra Zeneca y Lundbeck, y ha sido invitado a congresos por Janssen-Cilag, Otsuka, Lundbeck, Servier y Astra Zeneca.

Nota de Salud y Fármacos: Nótese que

## Referencias

1. Abbar, M., Demattei, C., El-Hage, W., Llorca, PM., Samalin, L., Demaricourt, P, & Jollant, F. (2022). Ketamina para el tratamiento agudo de la ideación suicida grave: ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. *BMJ*, 2022; 376, e067194. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067194>
2. De Giorgi, R. (2022). Ketamina para la ideación suicida. *BMJ*, 376, o74. <https://doi.org/10.1136/bmj.o74>

**La fluoxetina (Prozac) no es eficaz para prevenir la depresión tras un accidente cerebrovascular***(Fluoxetine [Prozac] Not effective for preventing depression following a stroke)**Worst Pills, Best Pills Newsletter, febrero de 2022**Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)***Tags:** antidepresivos, ictus, ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, distimia, fractura ósea

Un ictus es una emergencia médica que puede generar discapacidad importante, ya sea de carácter temporal o permanente, y una disminución de la calidad de vida. Por eso no sorprende que aproximadamente un tercio de los pacientes desarrollen depresión o síntomas de depresión clínicamente significativos durante el primer año después de un accidente cerebrovascular [1].

Una serie de ensayos clínicos aleatorios realizados entre 1986 y 2011 sugirieron que los antidepresivos pueden reducir la incidencia de depresión después de un accidente cerebrovascular [2]. Sin embargo, estos ensayos tenían limitaciones significativas -incluyendo la inscripción de un pequeño número de sujetos- y, por lo tanto, proporcionaron evidencia de certeza muy baja y no concluyente.

Los resultados de un gran ensayo clínico aleatorizado y bien diseñado, publicado en el número de septiembre de 2021 en el *Journal of the American Medical Association (JAMA) Neurology*, aportaron pruebas sólidas de que el antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) de uso frecuente, la fluoxetina (Prozac), no era eficaz para prevenir la depresión durante los primeros seis meses después de un ictus [3].

**El ensayo publicado en JAMA Neurology [4]**

El ensayo fue dirigido por un equipo de investigadores con sede en Australia y financiado por el Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia. Entre enero de 2013 y junio de 2019, los investigadores inscribieron a un total de 1.221 sujetos adultos que vivían en Australia, Nueva Zelanda o Vietnam, que habían sufrido un ictus entre dos y 15 días antes de su inscripción, y que posteriormente presentaron déficits neurológicos persistentes de mínimos a moderados. Se excluyeron del ensayo los pacientes que habían padecido epilepsia, trastorno bipolar, insuficiencia hepática o renal, o que ya habían estado tomando un antipsicótico o un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) u otra medicación que tuviera interacciones potencialmente peligrosas con la fluoxetina. También se excluyeron las mujeres embarazadas o las que intentaban quedarse embarazadas.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a recibir una cápsula de fluoxetina de 20 miligramos (607 sujetos) o un placebo que tuviera la misma apariencia (614 sujetos), diariamente, durante 26 semanas. Los sujetos fueron sometidos a pruebas para detectar síntomas de depresión en el momento de la inscripción y a las cuatro, 12 y 26 semanas después de la aleatorización. Se utilizó un cuestionario estandarizado para identificar los síntomas de depresión que se conoce como Cuestionario de Salud del Paciente de 9 ítems (9-item Patient Health Questionnaire - PHQ-9). Las puntuaciones del PHQ-9 van de 0 a 27, y una puntuación de 9 o superior se consideró indicativa de síntomas de depresión

clínicamente significativos en pacientes que habían sufrido un ictus.

La aleatorización fue exitosa, los grupos tratados con fluoxetina y placebo fueron parecidos para los siguientes parámetros: edad; sexo; nacionalidad; situación de vivir solo; gravedad, tipo y clasificación del ictus; y antecedentes de depresión.

Antes de la aleatorización, 116 sujetos del grupo de fluoxetina (19%) y 112 del grupo de placebo (19%) tenían puntuaciones PHQ-9 de 9 o más. Durante todo el período de tratamiento de 26 semanas, 121 de los sujetos del grupo de fluoxetina (20%) y 126 de los del grupo de placebo (21%) obtuvieron una puntuación PHQ-9 de 9 o superior al menos una vez, una diferencia que no fue estadísticamente significativa. En particular, el porcentaje de sujetos que tuvieron una puntuación PHQ-9 de 9 o más fue disminuyendo gradualmente en ambos grupos con el transcurso del tiempo, desde 13% en el grupo de fluoxetina y 15% en el grupo de placebo en la semana 4, hasta 7% en el grupo de fluoxetina y 8% en el grupo de placebo en la semana 26.

Veintiséis (4%) de los sujetos en el grupo de la fluoxetina declararon haber sido diagnosticados con depresión durante el período de tratamiento de 26 semanas, en comparación con 42 en el grupo placebo (7%), una diferencia que alcanzó significación estadística. Cabe destacar que la proporción de sujetos a los que se les recetó otro antidepresivo durante el ensayo fue similar en ambos grupos: el 7% en el grupo fluoxetina y el 8% en el grupo placebo. Asimismo, la proporción de sujetos que durante el ensayo recibieron tratamiento no farmacológico para la depresión fue la misma en ambos grupos (3% en cada grupo).

Basándose en estos resultados, los investigadores concluyeron que el tratamiento rutinario diario con fluoxetina tras un ictus no disminuyó la proporción de personas que experimentaron síntomas clínicamente significativos de depresión, ni afectó la proporción de personas a las que se prescribió un antidepresivo o se les proporcionó un tratamiento no farmacológico para la depresión.

Por último, los investigadores advirtieron que el uso de la fluoxetina no está exento de riesgos. En particular, señalaron que los resultados de su ensayo y de otros dos ensayos revelaron que el tratamiento diario con fluoxetina tras un ictus aumenta el riesgo de fracturas óseas.

**Lo que puede hacer**

Si sufre un ictus, debe evitar el tratamiento con antidepresivos a menos que desarrolle síntomas compatibles con una depresión mayor. Si experimenta unos pocos síntomas de depresión o una depresión leve (a veces denominada distimia) tras un ictus, la terapia de primera línea debe ser la terapia de conversación e incluso la terapia física u ocupacional, ambas más seguras que cualquier medicamento, y pueden ser igual o más eficaces. La depresión posterior a un ictus, así como la depresión en otras circunstancias, sólo debe tratarse con un antidepresivo si un

profesional de la salud cualificado realiza el diagnóstico formal de depresión mayor.

#### Referencias

1. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2014;9(8):1017-1025.
2. Allida S, Cox KL, Hsieh CF, et al. Pharmacological, psychological, and non-invasive brain stimulation interventions for treating

- depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;Issue 5. Art. No.: CD003689.
3. Almeida OP, Hankey GJ, Ford A, et al. Depression outcomes among patients treated with fluoxetine for stroke recovery: The AFFINITY randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(9):1072-1079.
  4. Almeida OP, Hankey GJ, Ford A, et al. Depression outcomes among patients treated with fluoxetine for stroke recovery: The AFFINITY randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(9):1072-1079.

### Efectividad, seguridad y resultados de implementación de estrategias dirigidas al proceso de prescripción segura de medicamentos en hospitales universitarios en pacientes adultos. Revisión sistemática

J.D. Navarro Cárdenasa, M.C. Alarcón Nietoa, M.P. Bernal Vargas, et al.

*Colombian Journal of Anesthesiology* 2021;49:e998. doi: <https://doi.org/10.5554/22562087.e997>

#### Resumen

**Introducción:** En los últimos años se han documentado gran variedad de prácticas dirigidas a mejorar la efectividad y la seguridad de este proceso.

**Objetivo:** Establecer la efectividad, seguridad y resultados de implementación de estas estrategias en pacientes adultos, en hospitales universitarios.

**Metodología:** Se realizó una revisión de revisiones sistemáticas. Igualmente, se hizo una búsqueda en las bases de datos de la Biblioteca Cochrane de Revisiones Sistemáticas, Medline, Embase, Epistemonikos, LILACS y literatura gris. Se incluyó como intervención cualquier estrategia dirigida a reducir el riesgo asociado a un error de prescripción. Esta revisión siguió el protocolo registrado en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO): CRD42020165143.

**Resultados:** Se identificaron 7.637 estudios después de eliminar las referencias duplicadas. Tras la exclusión de registros

basandonos en títulos y resúmenes, se evaluaron 111 textos completos para determinar su elegibilidad. Se incluyeron quince estudios en la revisión. Se identificaron varias intervenciones agrupadas en cinco estrategias dirigidas al proceso de prescripción, y la estrategia más eficaz fue el uso de sistemas computarizados de entrada de órdenes médicas (CPOE), integrados o no a sistemas de soporte de decisión computarizados (CDSS).

**Conclusiones:** Se identificaron efectos benéficos de las intervenciones dirigidas al proceso de prescripción en términos de eficacia; sin embargo, la seguridad y los resultados de implementación no fueron ampliamente evaluados. La heterogeneidad de los estudios y la baja calidad de las revisiones impiden la realización de un metaanálisis.

Puede leer gratuitamente el resto del artículo en:

<https://www.revcolanest.com.co/index.php/rca/article/view/997/1826>

### Evaluación de las características de la prescripción de opioides mayores otorgados por las farmacias de un Hospital General Latinoamericano.

Covarrubias-Gómez A, Zavaleta-Monestel E, Villalobos-Madríz JA, et al.

*Rev Mex Anest*. 2022;45(2):101-106. doi:10.35366/103884.

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=103884>

**Introducción:** Los opioides se han utilizado para el alivio del dolor en diversos contextos. Su uso puede favorecer efectos indeseables. Actualmente los países industrializados viven una crisis de opioides.

**Objetivos:** Caracterizar los opioides mayores despachados en términos de especialidad médica y de dosis total en miligramos equivalentes a morfina (MME) en un Hospital General Latinoamericano.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y observacional de prescripciones de opioides mayores despachadas en las Farmacias de un Hospital General Latinoamericano entre el año 2017 y 2020. Se tomó información de la base de datos del Ministerio de Salud. Se excluyeron las recetas que contenían estupefacientes no opioides y fentanilo inyectable. Se realizó una estandarización a MME para analizar la distribución de la prescripción según médicos y pacientes.

**Resultados:** La cantidad total de recetas despachadas correspondientes a opioides mayores fue de 5,366 prescripciones. La morfina inyectable fue el medicamento más prescrito (46%) y como principio activo obtuvo 54% de todas las recetas estudiadas (considerando todas las vías de administración). Medicina general prescribió la mayoría de las recetas con un 48%, lo que representó 42% del total de MME.

**Conclusiones:** La morfina es el principio activo preferido por los médicos evaluados en este estudio, la vía de administración parenteral es la más utilizada. Medicina general es el área que más prescribe opioides. Es pertinente crear políticas educativas en materia de opioides; por ello, resulta conveniente caracterizar la prescripción de manera cualitativa considerando información como el diagnóstico y las dosis diarias utilizadas.

Artículo disponible en el enlace que aparece en el encabezado

**Colombia. Polimedición, prescripción inapropiada y eventos adversos a fármacos en ancianos hospitalizados: un problema de seguridad del paciente**

Ana Virginia Fajreldines, Estefanía Barberis, María Belén Beldarraín, et al.

*Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas* 2021;50(2)

<https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v50n2.92951>

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74182021000200522](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182021000200522)

**Resumen**

**Introducción:** La esperanza de vida ha ido en aumento y la posibilidad de padecer una o más patologías crónicas, por ejemplo, diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, etc. es alta. La respuesta a los medicamentos en los adultos mayores es marcadamente diferente que en los adultos no ancianos pues se trata de un organismo donde las consecuencias directas del envejecimiento son de relevancia (reducción de la capacidad metabólica del hígado, reducción de la capacidad de filtrado del riñón, hipoclorhidria, entre otros).

**Objetivo:** Analizar la polifarmacia, la prescripción inapropiada y los eventos adversos en adultos mayores hospitalizados.

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal.

**Resultados:** Se estudiaron 318 pacientes. La frecuencia de pacientes polimedcados fue 89 % (283). La prescripción

inapropiada, 18,9 %. Los fármacos mayormente presentes en los esquemas de pacientes polimedcados fueron benzodicepinas, AINEs, anticoagulantes y antihipertensivos. Los pacientes con eventos adversos han sido 179 (56,3 %), de ese porcentaje un 30,2 % (54) ha recibido tratamiento con otro medicamento para resolver el evento producido por un medicamento, eso es la llamada cascada de prescripción o de medicamentos.

**Conclusiones:** La polimedcación es alta y causa eventos adversos, es necesario insistir en el trabajo integral para reducir este problema sanitario.

**Palabras clave:** Polimedcación; ancianos hospitalizados; prescripción inapropiada; eventos adversos a fármacos

Se puede acceder al resto del artículo pulsando el enlace del encabezado

**Cuba. Prescripción de antibióticos en niños hospitalizados. Cienfuegos 2020.**

Bonet-Collazo O, Vila-Santana M, Osés-Díaz H, Casanova-González M, Cruz-Pérez N.

*Medisur* [revista en Internet]. 2022 [; 20(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5318>

**Resumen**

**Fundamento:** los antimicrobianos forman parte de la familia de fármacos que más se prescriben en el mundo. Sus altos niveles de disponibilidad y consumo han conducido a un uso desproporcionado e inapropiado de estos fármacos.

**Objetivo:** evaluar la prescripción de antimicrobianos en niños hospitalizados en cuatro servicios clínicos del Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto de Cienfuegos.

**Métodos:** estudio descriptivo, correlacional, de corte transversal sobre la prescripción de antimicrobianos a pacientes en edad pediátrica. Se analizaron como variables: antimicrobiano indicado, dosis, subdosis, tiempo del tratamiento y diagnóstico al egreso.

**Resultados:** se estudiaron 504 pacientes, a los que se les realizó 641 prescripciones, para una razón de 1,27 prescripciones por paciente. Se prescribió incorrectamente en el 32,3 % (n = 207) y no tenían indicación de tratamiento antimicrobiano 109 (17%). El error más frecuente se produjo en el cálculo de la dosis a administrar y el tiempo de tratamiento en ambas categorías de estudio. El uso inadecuado de antimicrobiano fue mayor en las penicilinas (27 %), cefalosporinas (36 %) y las quinolonas (77 %). Mostraron mayor error de prescripción las enfermedades infecciosas 78 (32,6 %) y digestivas (62,5 %).

**Conclusiones:** en los servicios clínicos estudiados se identificaron prácticas inadecuadas en la prescripción de antimicrobianos

**EE UU. La FDA cambia definitivamente la condición de dispensa de mifepristona**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25 (2)

**Tags:** aborto inducido, Mifeprex, telemedicina, misoprostol, REMS, Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgo, píldoras abortivas, condición de dispensación, covid-19, efectos adversos, farmacovigilancia, aborto domiciliario

Una nota de Endpoints [1] informa cambios en la dispensación de medicamentos abortivos, y proveemos un resumen. Cuando empezó la pandemia, la FDA permitió que las mujeres solicitaran

el abortivo mifepristona por correo, facilitando su acceso y evitando tener que acudir a una clínica para recibirlo. Desde mediados de diciembre de 2021, este cambio temporal pasó a ser permanente, la agencia anunció que las REMS (Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgo, por sus siglas en inglés) para mifepristona se modificarían, eliminando el requisito de dispensación personalizada.

La FDA aprobó el uso de mifepristona, junto con misoprostol, para interrumpir un embarazo hasta de 70 días, lo que equivale a unas 10 semanas de gestación.

Este cambio permanente es una victoria para los grupos que promueven el derecho al aborto. Grupos anti-aborto, sin aportar evidencia, cuestionaron la seguridad del cambio. La FDA ha recibido informes de eventos adversos graves en mujeres que utilizaron mifepristona. Desde su aprobación en septiembre del 2000 hasta el 30 de junio del 2021, se han informado 26 muertes asociadas a mifepristona (aunque no necesariamente causadas por la mifepristona).

La comisionada interina de la FDA Janet Woodcock, señaló en abril que, según la literatura, desde que se modificó la forma de dispensación de la mifepristona durante la pandemia, “no se ha observado un incremento en la aparición de problemas serios de seguridad (como hemorragias, embarazos ectópicos, o intervenciones quirúrgicas) durante los abortos inducidos”. También mencionó que el resto de los requisitos del programa REMS para mifepristona siguen siendo obligatorios. Las nuevas y actualizadas REMS dejan en claro que la mifepristona debe ser prescrita por y bajo supervisión de un médico certificado que reúna determinadas calificaciones. La prescripción se debe realizar después de haber aconsejado y consensuado su uso con

la paciente, y obteniendo la firma de un consentimiento informado. Las farmacias que dispensan mifepristona también deben estar certificadas.

Según el Instituto Guttmacher y los CDC, alrededor del 40% de los abortos que se realizan en EE UU son con mifepristona. Además, en 2017, 339.640 tratamientos para el aborto fueron provistos a través de servicios no hospitalarios, un incremento del 25% respecto al 2014. Mifepristona está aprobada por la FDA para la interrupción del embarazo, en combinación con misoprostol, hasta la semana 10 o 70 días de gestación.

**Nota de Salud y Fármacos:** La Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) es un programa de vigilancia de la seguridad de medicamentos que la FDA exige para ciertos fármacos con problemas de seguridad, su objetivo es garantizar que los medicamentos que se comercializan aporten beneficios que superan sus riesgos.

**Fuente original:**

1. FDA permanently lifts in-person requirements for dispensing abortion pills. Endpoints, 17 de diciembre de 2021. <https://endpts.com/fda-permanently-lifts-in-person-requirements-for-dispensing-abortion-pills/>

**Europa. Uso de agonistas beta de acción corta en el tratamiento del asma en cinco países europeos**  
(*Use of short-acting beta agonists in the treatment of asthma across five European countries*)

Panagiotis P, Congleton J

*Drug and Therapeutics Bulletin* 2022;60:21-23.

*Traducido y Resumido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags: SABINA, SABA, inhaladore para el asma, GINA, sobremedicación**

- Varias guías sobre el tratamiento del asma ya no recomiendan el uso de los beta-agonistas de acción corta (SABA) como tratamiento de primera línea en el asma leve.
- El programa SABINA revisó la prescripción de SABAs en cinco países europeos y definió el uso excesivo como la prescripción de al menos tres frascos de SABA por año.
- Según los datos del Reino Unido, al 38% de los asmáticos se les recetaron al menos tres frascos de SABA al año, y al 15% más de seis frascos de SABA al año.
- las revisiones periódicas del asma deberían incluir: una evaluación del uso de SABA, la revisión de cómo el paciente entiende que debe utilizar el inhalador, y la derivación a clínicas especializadas en asma, cuando el asma sigue sin estar controlado a pesar de recibir el tratamiento óptimo en la atención primaria.

El programa SABINA (SABA use IN Asthma) incluye una serie de estudios observacionales de cohortes de gran tamaño, cuyo objetivo es describir los patrones globales de tratamiento del asma, el uso de SABA y su impacto en los resultados clínicos relacionados con el asma. El programa, en el que participan personas de 34 países, está financiado por AstraZeneca. En esta publicación, se informan los datos de dos estudios observacionales retrospectivos realizados en el Reino Unido, Alemania, Italia, España y Suecia que incluyeron a más de un

millón de individuos y fueron analizados para investigar la frecuencia del uso de SABA.

Se consideró que el uso adecuado de SABA era <3 frascos al año y el uso excesivo se definió como ≥3 frascos de SABA al año.

La media (±DE) del número de frascos de SABA prescritos al año fue de 4,2 (±5,1) en el Reino Unido, 3,1 (±4,0) en Italia, 1,6 (±3,9) en Alemania, 3,3 (±3,6) en España y 1,9 (±2,9) en Suecia. A la mayoría de los individuos se les prescribió entre 0 y 2 botes al año (62% en el Reino Unido, 91% en Italia, 84% en Alemania, 71% en España y 70% en Suecia). El uso excesivo de SABA se registró en el 38% de los individuos en el Reino Unido, el 9% en Italia, el 16% en Alemania, el 29% en España y el 30% en Suecia. La mayor proporción de prescripciones de más de 13 botes al año se registró en el Reino Unido y España, con un 4%. En Alemania, la cifra fue del 2%, mientras que Italia y Suecia registraron la proporción más baja, con un 1%. En el Reino Unido, al 24% de los pacientes se les prescribió de 3 a 6 frascos al año, al 11% de los pacientes se les prescribió de 7 a 12 frascos al año y al 4% se les prescribió 13 o más frascos al año.

Los datos del programa SABINA demostraron que a una proporción considerable de individuos asmáticos que residen en varios países europeos se les prescribe al menos tres frascos de SABA al año, lo que indica que hay un grupo significativo de individuos que no están recibiendo un tratamiento óptimo, según las recomendaciones de la GINA de 2019.

Inglatera, **Prescripción de analgésicos a pacientes con artritis inflamatoria en Inglaterra: un estudio observacional con datos de historias clínicas electrónicas.** (*Analgesic prescribing in patients with inflammatory arthritis in England: an observational study using electronic healthcare record data*)

Ian C Scott, James Bailey, Christopher R White, Christian D Mallen, Sara Muller  
Rheumatology, 2021, keab870,

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab870>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags:** opiáceos, opioides, artritis reumatoidea, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, gabapentinoides, AINEs, analgésicos

## Resumen

**Objetivos.** Los datos internacionales sugieren que el tratamiento del dolor de la artritis inflamatoria (AI) frecuentemente incluye la prescripción de opiáceos, a pesar de que hay escasa evidencia de su eficacia y pueden ser perjudiciales. Se evaluó la prescripción de analgésicos a pacientes ingleses con artritis inflamatoria que acudieron al Servicio Nacional de Salud.

**Métodos.** Se analizó repetidamente el Archivo de Consultas en Atención Primaria (datos de consulta y prescripción en atención primaria en nueve consultorios entre 2000 y 2015) para evaluar la prevalencia anual de prescripción de analgésicos en: (i) casos de artritis inflamatoria (artritis reumatoidea -AR, artritis psoriásica -PsA o espondiloartritis axial [SpA]), y en (ii) hasta cinco controles emparejados por edad, sexo y práctica. Las prescripciones de analgésicos se clasificaron en básicos, opioides, gabapentinoides y AINEs orales, y se subclasificaron en tratamientos crónicos e intermitentes ( $\geq 3$  y 1-2 prescripciones por año natural, respectivamente).

**Resultados.** En el año 2000, hubo 594 casos y 2.652 controles, aumentando a 1.080 casos y 4.703 controles en 2015. En todos los años, la mayoría (65,3-78,5%) de los casos recibieron analgésicos, mientras que la prevalencia de uso fue más baja (37,5-41,1%) entre los controles. La prescripción de opioides disminuyó entre 2000 y 2015, pero siguió siendo frecuente: el 45,4% (IC del 95%: 42,4%, 48,4%) recibieron al menos 1 opioide y el 32,9% (IC del 95%: 29,8%, 36,0%)  $\geq 3$  prescripciones de opioides, respectivamente, en 2015. La prevalencia de prescripción de gabapentinoides aumentó del 0% en 2000 al 9,5% (IC 95%: 7,9%, 11,4%) en 2015, y la prevalencia de prescripción de AINEs orales cayó del 53,7% (IC 95%: 49,6%, 57,8%) en 2000 a 25,0% (IC 95%: 22,4%, 27,7%) en 2015. A lo largo de los años, la prescripción de analgésicos fue más frecuente en la artritis reumatoidea que en la artritis psoriásica o en la espondiloartritis axial, y 1,7-2,0 veces mayor en los casos que en los controles.

**Conclusiones.** La prescripción de analgésicos en la artritis inflamatoria es frecuente. Esto está en desacuerdo con la evidencia existente sobre la eficacia y los riesgos de los analgésicos, y con las guías. Se necesitan intervenciones para mejorar la prescripción de analgésicos en esta población.

## Inglatera y el uso apropiado de medicamentos

*Salud y Fármacos*

*Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags:** sobreprescripción, plan nacional para mejorar el uso de medicamentos, industria farmacéutica, problemas de prescripción, adherencia al tratamiento, confianza en los medicamentos, farmacéuticos

El *Drugs and Therapeutics Bulletin* publicó el 20 de diciembre de 2021 [1] un comentario a un informe de 2018 que fue comisionado por el Secretario de Salud de Inglaterra que pretende centrar la prescripción de los medicamentos en las necesidades de los pacientes, frenando la sobreprescripción y promoviendo el uso adecuado de medicamentos en Inglaterra [2]. En su comentario el DTB menciona las siguientes aspectos:

El informe de 2018 se elaboró tras un amplio proceso de consulta en el que participaron médicos, pacientes y expertos.

La sobreprescripción se define en términos generales como la prescripción de medicamentos que el paciente no quiere o no necesita, o cuando los daños de la medicación superan los beneficios.

El informe indica, sin evidencia que lo respalde, que "es posible que en atención primaria al menos el 10% de las recetas no debieran haberse emitido".

Hay más sobreprescripción en entornos más desfavorecidos o donde residen minorías étnicas.

Las causas de la sobreprescripción se clasifican en sistémicas y culturales. Entre los factores sistémicos se incluyen cuestiones prácticas como la falta de integración de las historias clínicas, la comunicación inadecuada entre los diferentes niveles de atención en salud, las limitaciones de las guías clínicas y la evidencia que las sustenta, los mecanismos para renovar las recetas, y la falta de énfasis en las intervenciones no farmacológicas. Además, de la influencia de la industria en los profesionales de la salud y en las asociaciones de pacientes.

Los factores culturales abordan asuntos como el desequilibrio de poder entre pacientes y clínicos, los retos de compartir conocimientos y preferencias, y la confianza tácita en la eficacia de los medicamentos.

El informe propone soluciones a la sobreprescripción que el Servicio Nacional de Salud ya está tratando de implementar, incluyendo la deprescripción, la toma de decisiones compartidas y el análisis de los datos para identificar áreas de mejora.

Sin embargo, el DTB señala que la sugerencia de incluir a la industria farmacéutica en la generación de "información y

conocimientos que apoyen la deprescripción" parece ingenua, poco realista y fuera de lugar. Una recomendación más útil sería reducir la dependencia del NHS del patrocinio de la industria farmacéutica en todas sus formas.

Algunas de las soluciones ya se han incluido en el Plan a Largo Plazo del NHS de 2024, por ejemplo, la de contratar farmacéuticos que trabajen en las Redes de Atención Primaria, personalizar la atención, y reducir la prescripción de antimicrobianos, de los medicamentos que generan dependencia,

de inhaladores de alto contenido en carbono y de los medicamentos de baja prioridad nacional.

#### Referencias

1. Treadwell J. National overprescribing review for England: another step forward? *Drug and Therapeutics Bulletin* Published Online First: 20 December 2021. doi: 10.1136/dtb.2021.000047 <http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2021.000047>
2. Department of Health and Social Care. . Good for you, good for us, good for everybody: [online], 2021. Available: <https://www.gov.uk/government/publications/national-overprescribing-review-report> [Accessed 8 Dec 2021].

### México. Estudio descriptivo transversal de los grupos terapéuticos más prescritos en el municipio de Teotitlán de Flores Magón, Oaxaca, México

Veronica Castro Bear, Francisco L. Balderas Gómez, Oscar Zuñiga Lemus  
*Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 50(1), 185-204 (2021).

<https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/95452/79545>

#### Resumen

**Objetivo:** conocer cuáles son los grupos terapéuticos más prescritos, las principales formas farmacéuticas usadas y el porcentaje de polifarmacia de las recetas que se entregan a los pacientes en el municipio de Teotitlán de Flores Magón, Oaxaca, tanto del sector salud como privado.

**Metodología:** Estudio cuantitativo observacional, descriptivo y transversal.

**Resultados:** existe una correlación entre la edad y la forma farmacéutica prescrita, cabe decir que la forma farmacéutica más usada en las recetas corresponde a las tabletas. Así mismo, se puede evidenciar que las recetas que comúnmente reciben los pacientes presentan más de un principio activo, siendo los grupos terapéuticos más prescritos los antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos y vitaminas.

#### Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos podemos concluir que no existe una correlación entre la edad y el grupo farmacológico recetado, sin embargo, si hay una relación entre la edad y la forma farmacéutica, lo cual se puede esperar debido a que en la edad pediátrica la forma farmacéutica más usada son jarabes y suspensiones, y en la edad adulta son las tabletas, cápsulas, grageas, etc. Cabe decir que la vía de administración más reportada en las recetas es la oral, siendo las tabletas la forma farmacéutica más frecuente.

Así mismo, se puede evidenciar que las recetas que comúnmente reciben los pacientes incluyen a más de un principio activo, aunque solo un 13,4% del total de ellas presenta polifarmacia, según los criterios del Consejo de Salubridad General del Gobierno de México, que indican que la polifarmacia ocurre cuando se recetan más de cinco principios activos.

Entre los grupos de medicamentos más prescritos están los antiinflamatorios no esteroideos, siendo el paracetamol, diclofenaco e ibuprofeno los más frecuentes; en segundo lugar, se encuentran los antibióticos siendo los betalactámicos como: amoxicilina, ampicilina los más prescritos, seguidos por los inhibidores del ácido fólico. En tercer lugar, se encuentran las vitaminas, y el complejo B es el más frecuente.

Estos datos se correlacionan con reportes previos que demuestran que los medicamentos más desechados por la población de Teotitlán de Flores Magón, Oaxaca, son los antibióticos, AINEs y antihipertensivos, de ahí la importancia de reducir la cantidad de medicamentos prescritos, porque contribuyen al desecho incorrecto por una parte de los residentes en este municipio. Además, esto puede contribuir a la presencia de reacciones adversas medicamentosas (RAMs) aunque esto no está evidenciado en el presente trabajo, ya que se incluyó entre sus objetivos.

El artículo está disponible en el enlace que aparece en el encabezado

## Farmacia y Dispensación

### Los farmacéuticos y la deprescripción

*Salud y Fármacos*

*Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags:** polifarmacia, sobremedicación, adultos mayores, diabetes, hipoglucemia, hiperglucemia, sulfonilurea, decisión compartida, historias clínicas electrónicas, principios de la deprescripción, BEERs, STOPP, START, VIONE

Según informa David Wild in *Pharmacy Practice News* [1], durante una de las sesiones de la reunión anual de 2021 del

Colegio Americano de Farmacia Clínica (ACCP) se habló del papel del farmacéutico en la deprescripción. Los expertos señalaron que el 30% de los adultos mayores de 65 años reciben uno o más medicamentos que podrían acarrear mayores riesgos que beneficios (*J Am Geriatr Soc* 2015;63[3]:486-500) y que el uso inapropiado de medicamentos es un factor de riesgo independiente para la aparición de reacciones adversas,

hospitalizaciones, aumento de costos y disminución de la calidad de vida por problemas de salud (Ann Pharmacother 2019;53[10]:1005-1019).

Los expertos señalaron que los farmacéuticos pueden ayudar a la población mayor a gestionar los medicamentos contra la diabetes, para evitar el riesgo de hipoglucemia, que conlleva el riesgo de caídas y se ha vinculado a un mayor riesgo de demencia [Can J Diabetes 2016;40(1):66-72]. Además, los pacientes adultos pueden tener problemas para autoinyectarse los medicamentos (Clin Nurs Res 2021;30[2]:120-126). Por otra parte, se está hablando mucho de la necesidad de relajar los objetivos de control glucémico en esta población (niveles de hemoglobina glucosilada) y se están empezando a recomendar regímenes de tratamiento que eviten tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia sintomática.

En esa misma reunión se presentó un programa de deprescripción en diabetes, Wild lo describió en su artículo [1] y lo resumimos a continuación. Este programa fue implementado por Kaiser Permanente utilizando las historias clínicas electrónicas de sus afiliados.

Los farmacéuticos ubicados en los centros de atención se pusieron en contacto con los médicos de atención primaria de los pacientes elegibles para pedirles permiso para deprescribir antidiabéticos. Tras recibir la aprobación del médico, los farmacéuticos clínicos revisaron la historia clínica de cada paciente y utilizando un algoritmo (accesible en este enlace [https://www.pharmacypracticenews.com/aimages/2022/ppn0122\\_023a\\_12639\\_.jpg](https://www.pharmacypracticenews.com/aimages/2022/ppn0122_023a_12639_.jpg)) decidieron qué medicamentos para la diabetes debían ser eliminados, dando prioridad a la deprescripción de los medicamentos asociados con un mayor riesgo de hipoglucemia, incluyendo la insulina o las sulfonilureas.

Para ser elegibles, los pacientes debían tener 75 años o más y tomar uno o más medicamentos para la diabetes que no fueran metformina. Además, sus dos niveles de HbA1c más recientes debían  $\leq 6,5\%$ , o del  $\leq 7\%$  si habían sido hospitalizados o acudido al servicio de urgencias por hipoglucemia en los dos años anteriores.

Durante los seis meses de seguimiento, el 1,5% de los pacientes del grupo de deprescripción gestionada por el farmacéutico (n=685) experimentaron hipoglucemia frente al 3,1% de los que recibieron la atención habitual (n=2.055) ( $P < 0,02$ ). La tasa de mortalidad fue significativamente menor en el grupo de deprescripción que en el de atención habitual (2,3% frente a 5,6%;  $P < 0,01$ ), pero podrían haber intervenido otros factores de confusión, por lo que el hallazgo se debe confirmar mediante una investigación prospectiva.

Al evaluar las oportunidades de deprescripción, los farmacéuticos clínicos de Kaiser Permanente tuvieron en cuenta varios factores, incluyendo la asequibilidad de los medicamentos, el uso de medicamentos de alto riesgo en pacientes de edad avanzada, su eficacia y seguridad. Una de las cosas que más ayudó fue el acceso a la historia clínica electrónica, pues les permitió elaborar listas de pacientes utilizando criterios preestablecidos. En la población diabética, estos criterios pueden ser: pacientes de edad avanzada con una HbA1c bien controlada

que utilizan altas dosis de medicamentos y tienen riesgo de hipoglucemia.

Utilizando esa lista y un protocolo aprobado por el médico de atención primaria del paciente, un farmacéutico se puede poner en contacto con cada paciente para deprescribir de forma proactiva.

Los farmacéuticos de Kaiser Permanente han utilizado la misma estrategia para deprescribir otros medicamentos, como antiinflamatorios no esteroideos y fibratos. En cualquiera de estos casos es importante incluir a los pacientes y a sus cuidadores, para tomar una decisión compartida basada en los riesgos y beneficios de los medicamentos, la literatura reciente y los objetivos terapéuticos de los pacientes.

Uno de los expertos que participó en la reunión, el Dr. Hui, dijo que "los farmacéuticos deben aprender a reconocer las situaciones clínicas en las que la reducción o la interrupción de los medicamentos podría proporcionar un beneficio o reducir el daño para los pacientes, y trabajar con sus equipos médicos para tomar medidas cuando se considere apropiado".

## 6 Principios de la deprescripción

Estos son los seis principios de la deprescripción que se compartieron con los asistentes a la reunión anual de 2021 del Colegio Americano de Farmacia Clínica:

1. Obtenga una historia clínica completa sobre la medicación. Pregunte a los pacientes y a sus cuidadores, si procede, sobre todos los medicamentos prescritos, de venta libre, alternativos y suplementos que estén tomando; y evalúen su nivel de adherencia a los regímenes de tratamiento "Preste especial atención a los medicamentos recetados que no se toman y a los motivos por los que no lo hacen. Si se debe a sus efectos secundarios, se puede optar por suspender la medicación o encontrar una alternativa. Si se trata de un problema de coste, se puede buscar una opción más barata".
2. Identificar los medicamentos potencialmente inadecuados. Recorra a los criterios Beers, a la herramienta STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions)/START (Screening Tool to Alert to Right Treatment), al Índice de Adecuación de la Medicación, a VIONE y a [www.deprescribing.org](http://www.deprescribing.org) para obtener orientación. (Este último incluye un algoritmo de deprescripción de antidiabéticos).
3. Evaluar la elegibilidad para la interrupción del medicamento. Los medicamentos que son buenos candidatos para su posible interrupción son los que no tienen una indicación válida, los que se utilizan para tratar un efecto secundario de otra medicación, los medicamentos cuyo daño supera claramente sus beneficios potenciales en un paciente determinado, los medicamentos preventivos que probablemente no confieran un beneficio en los años restantes del paciente, y los medicamentos que imponen una carga de tratamiento inaceptable, como los que requieren múltiples inyecciones o un control de laboratorio frecuente.
4. Priorizar los fármacos a suspender. La priorización del fármaco o fármacos que se deben dejar de tomar se debe basar en una serie de criterios, entre ellos, los medicamentos que pueden causar el mayor daño con el menor beneficio, los fármacos que

son más fáciles de suspender y los medicamento está más dispuesto a suspender el paciente.

5. Planificar e iniciar la retirada. Conseguir la aceptación del paciente antes de intentar la retirada. Si hay que deprescribir varios medicamentos, haga que el paciente vaya dejándolos de tomar de uno en uno y reduzca los medicamentos que tienen más probabilidades de causar síntomas de abstinencia. Se debe comunicar el plan de deprescripción a todos los cuidadores y profesionales de la salud involucrados en el cuidado del paciente.

6. Vigilar, apoyar y documentar. La supervisión puede hacerse por teléfono o en persona, y el grado de supervisión dependerá de la medicación que se esté deprescribiendo. Las benzodiazepinas,

por ejemplo, requieren una supervisión frecuente durante la reducción de la dosis, mientras que las estatinas pueden interrumpirse sin reducir la dosis y no requieren apenas supervisión. Hay que documentar claramente los motivos de la interrupción y sus resultados, porque así se evitará que los medicamentos sean reiniciados por otros proveedores que pueden no estar familiarizados con el paciente. Los farmacéuticos también pueden sugerir medidas no farmacológicas.

#### Documento Fuente

1. David Wild. EHR-based protocol cuts hypoglycemia by 50%. Diabetes deprescribing in the elderly: Less is more. *Pharmacy Practice News*, 20 de enero de 2022  
<https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/01-22/Diabetes-Deprescribing-In-the-Elderly-Less-Is-More/65871>

### El papel de la farmacia, en el seguimiento de las patologías ORL

*Diario Farma*, 31 de enero de 2022

<https://www.diariofarma.com/2022/01/31/el-papel-de-la-farmacia-en-el-seguimiento-de-las-patologias-orl>

Los farmacéuticos comunitarios han puesto en marcha una campaña dirigida a concienciar a la población sobre los problemas de salud de oído, nariz y laringe (denominadas patologías ORL); promover su aparición y contribuir al seguimiento de las mismas.

Para ello, se actualizará la formación de los farmacéuticos en patologías ORL, se promoverá el Servicio de Indicación farmacéutica en síntomas menores o autolimitados con la indicación de medicamentos que no requieren prescripción y se profundizará en la identificación de criterios de derivación al médico siempre que sea necesario. La iniciativa, está promovida por el Consejo General de Farmacéuticos, a través de la vocalía de Óptica y Acústica, y cuenta con el apoyo de [Reig Jofre](#) (una empresa farmacéutica).

La vocal nacional de Óptica y Acústica del Consejo General, María Isabel de Andrés, destaca como “las patologías ORL presentan una elevada incidencia y el farmacéutico comunitario, por su accesibilidad y cercanía, puede identificar personas con síntomas, contribuir a la detección precoz, informar sobre el tratamiento, identificar situaciones de riesgo y ofrecer educación sanitaria”. Todas estas acciones se verán reforzadas a lo largo de la campaña, además de, siempre que sea necesario, la derivación del paciente al médico especialista por parte del farmacéutico.”

Los farmacéuticos participantes dispondrán de cuatro fichas técnicas centradas en las cinco patologías más prevalentes: otitis,

rinitis, sinusitis, laringitis y faringitis. La labor de asesoramiento y consejo de los farmacéuticos desde las farmacias se apoyará a través de las redes sociales con material específico, así como con la creación de un canal vertical de #TuFarmacéuticoInforma en Youtube llamado “ORL en Farmacia Comunitaria”, en el que a lo largo de dos años se irán incorporando 24 videos divulgativos.

En el desarrollo de la campaña, se combinará la información del farmacéutico y la intervención con los pacientes a través de la realización de tres encuestas que permitirán conocer la incidencia y el conocimiento de los españoles sobre estas patologías. María Isabel de Andrés, vocal nacional de Óptica y Acústica del Consejo General, destaca “esa triple vertiente de la campaña. Por un lado, la formativa a los profesionales, para mejorar el Servicio; por otro la divulgativa, a la sociedad para avanzar en la prevención; y por último la de investigación con las encuestas, que gracias a la cercanía y accesibilidad de las farmacias y los conocimientos de los farmacéuticos nos ofrecerán una radiografía de las patologías de oído, nariz y laringe de los ciudadanos”.

**Nota de Salud y Fármacos:** Es difícil juzgar la calidad de esta intervención sin tener acceso a las fichas que utilizarán los farmacéuticos. Uno de los posibles problemas sería la prescripción inadecuada y/o excesiva de medicamentos, sobre todo si se tiene en cuenta que esta iniciativa cuenta con el apoyo de una empresa farmacéutica.

### Revisión de la medicación y revisión del uso de los medicamentos Un conjunto de herramientas para los farmacéuticos

*(Medication review and medicines use review A toolkit for pharmacists)*

*International Pharmaceutical Federation, 2022*

<https://www.fip.org/file/5100>

*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

#### Tags: deprescripción, adherencia al tratamiento

La actualización de la publicación del año 2020 de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) indica que el papel de los farmacéuticos en la reducción de los riesgos y errores de medicación se ha ido ampliando. En este nuevo documento, la

revisión del uso de medicamentos se presenta como un subtipo de la revisión de medicamentos. Al realizar la revisión del uso de los medicamentos, el farmacéutico considera las creencias, preferencias e inquietudes del paciente y llega a un acuerdo para maximizar la adherencia a la medicación.

La revisión de la medicación incluye ese acercamiento centrado en la persona, pero también es una oportunidad para que el equipo de atención médica evalúe la medicación que está tomando el paciente a la luz de la situación clínica. Este conjunto de herramientas actualizadas coloca al farmacéutico firmemente como parte del equipo de atención médica y pide a los farmacéuticos que lideren estos servicios para mejorar la seguridad del paciente y minimizar el daño de los medicamentos.

El documento actualizado incluye ejemplos de prácticas de revisión de medicamentos de todo el mundo y ofrece orientación para implementar servicios efectivos de revisión de medicamentos, incluyendo consejos sobre el abordaje de los desafíos en entornos de bajos recursos. El documento está disponible en inglés y se puede consultar en: <https://www.fip.org/file/5100>

### El libro 'Farmacia Hospitalaria para pacientes con Enfermedades Raras', da a conocer la labor de la FH en estas patologías

*PharmaMarket*, 1 de marzo de 2022

<https://www.phmk.es/farmacia/el-libro-farmacia-hospitalaria-para-pacientes-con-enfermedades-raras-da-a-conocer-la-labor-de-la-fh-en-estas-patologias>

El libro *Farmacia Hospitalaria para pacientes con Enfermedades Raras*, acaba de salir a luz de la mano de los doctores Mariló Edo, M<sup>a</sup> José Company y José Luis Poveda, farmacéuticos especialistas pertenecientes al grupo OrPhar-SEFH (grupo de trabajo de Enfermedades Raras (ER) y Medicamentos Huérfanos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria). La fecha de su lanzamiento ha coincidido con la celebración del Día Mundial de las Enfermedades Raras (28 de febrero).

Se trata de un manual que, según sus autores, “pretende dar a conocer y acercar la labor de los farmacéuticos de hospital a los pacientes con una ER, a sus familias y al resto profesionales sanitarios implicados en su cuidado”.

La doctora Mariló Edo ha hecho las siguientes declaraciones: “Los farmacéuticos estamos presentes en las todas las etapas del

proceso farmacoterapéutico, tal y como se detalla en los diferentes capítulos de la monografía. Desde la evaluación y selección de medicamento huérfano, implementando nuevas metodologías de evaluación, a la adquisición de los tratamientos facilitando el acceso e incorporando nuevas fórmulas de financiación para contribuir a la sostenibilidad del sistema de salud. Somos piezas clave en la elaboración de fórmulas magistrales y acondicionamiento de medicamentos a las necesidades particulares de los pacientes y en la dispensación de los medicamentos de forma segura e individualizada. Y cerrando el proceso, nos ocupamos del seguimiento y la educación de pacientes, orientados ambos a mejorar la adherencia y promover la prevención de efectos adversos, actividades que se han visto enormemente mejoradas en los últimos años al incorporar las nuevas tecnologías de la información y la comunicación para su consecución”.

### México. Servicios farmacéuticos en los hospitales públicos de México: un estudio transversal

*(Pharmaceutical services in public hospitals in Mexico: a cross-sectional study)*

Vargas López LC, Wirtz VJ, Reich MR

*International Journal of Pharmacy Practice*, 2022; riac015, <https://doi.org/10.1093/ijpp/riac015>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25 (2)*

**Tags:** farmacia hospitalaria, formación farmacéutica, SSA

#### Resumen

**Objetivo.** Describir la prestación de servicios farmacéuticos en los hospitales de la Secretaría de Salud en México e identificar los principales factores que afectan su implementación.

**Métodos.** Entre noviembre de 2018 y abril de 2019, se realizaron entrevistas telefónicas con los jefes de departamento de farmacia de 413 hospitales estatales y federales de la Secretaría de Salud de México. Las respuestas se analizaron con estadística descriptiva e inferencial para determinar los principales factores que influyen en la implementación de los servicios farmacéuticos dentro de estos hospitales públicos.

**Resultados principales.** De los 413 hospitales, un total de 96 hospitales en 27 estados reportaron la provisión de al menos un

servicio farmacéutico. Los servicios que ofrecen con mayor frecuencia son: educación de los pacientes sobre el uso correcto de los medicamentos (23%), la provisión de información a otros profesionales de la salud sobre el uso racional de los medicamentos (21%) y la participación en el sistema de farmacovigilancia del hospital (19%). Los principales factores asociados a la implementación de servicios farmacéuticos fueron el número de farmacéuticos (46%,  $n = 215$ ,  $p=0,001$ ) y que el jefe del departamento de farmacia del hospital tuviera una formación orientada a las ciencias farmacéuticas o de la salud (46%,  $n = 215$ ,  $p = 0,001$ ).

**Conclusiones.** La contratación de más farmacéuticos y la formación profesional adecuada del jefe del departamento de farmacia son factores clave para ampliar la implantación de los servicios farmacéuticos en los hospitales públicos de México.

**Perfil de las discrepancias obtenidas por la conciliación de medicamentos en pacientes oncológicos: revisión integradora de la literatura**

*(Perfil das discrepâncias obtidas por meio da conciliação medicamentosa em pacientes oncológicos: revisão integrativa da literatura)*

Ana Rosa Navegantes de Sousa, Andrea Almeida Tofani, Carolina Lopes Martins

Revista Brasileira de Cancerologia 2022; 68(1): e-211660

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n1.1660>

**Resumen**

**Introducción:** La atención a los pacientes con cáncer exige las acciones coordinadas de un equipo multidisciplinario, debido a la complejidad de su tratamiento. Uno de los servicios ofrecidos por el farmacéutico para contribuir a la seguridad del paciente es la conciliación de medicamentos, capaz de detectar discrepancias en las recetas y prevenir errores de medicación.

**Objetivo:** Obtener un perfil de las principales discrepancias encontradas en la literatura durante la conciliación de medicamentos para pacientes con cáncer realizada por farmacéuticos. Además, también describe las intervenciones farmacéuticas llevadas a cabo en los estudios.

**Método:** Estudio de revisión integradora. Se ha utilizado los descriptores: “Medication Reconciliation”, “Neoplasms”, “Pharmacists”, “Medication Errors” para las estrategias de búsqueda. Las bases de datos seleccionadas fueron: PubMed, Web of Science, Embase y Scopus.

**Resultados:** Inicialmente, se encontraron 141 artículos. Se seleccionaron 11 documentos a ser discutidos. La conciliación de medicamentos se realizó en pacientes con ingreso hospitalario (27,3%), alta hospitalaria (18,2%) y seguimiento ambulatorio (54,5%). La mayoría fue de estudios observacionales (72,7%) seguidos de estudios de intervención (27,3%). La principal discrepancia reportada fue la Omisión/Necesidad de añadir un medicamento (81,5%).

Las intervenciones farmacéuticas se describieron con más detalle en el 36,4% de las publicaciones.

**Conclusión:** El estudio demostró la necesidad de hacer más trabajos que correlacionen la conciliación de la medicación con la detección de discrepancias e intervenciones farmacéuticas en Oncología.

Los farmacéuticos que buscan la seguridad del paciente deben estructurar esta práctica clínica en la experiencia de los pacientes con cáncer.

**Utilización**

**¿Cómo desechar medicamentos sobrantes o caducados?**

*El Universo (Ecuador), 31 de enero, 2022*

<https://www.eluniverso.com/larevista/salud/que-hacer-con-medicamentos-sobrantes-o-caducados-nota/>

Compartimos varias opciones para deshacerse de productos farmacéuticos de forma segura. (Nota de Salud y Fármacos: lo ideal es que las farmacias recojan los productos farmacéuticos y los procesen de la forma menos contaminante. Muchos países ya cuentan con este tipo de programas. Las estrategias que se sugieren en este artículo limitan la posibilidad de que otra persona mal utilice los medicamentos, pero no evita la contaminación del ambiente por fármacos. Estas recomendaciones solo son útiles para los que residen en países que no cuentan con un servicio apropiado de recolección de medicamentos sobrantes y caducados).

No bote directamente los medicamentos en desuso; hay un proceso para desechar este tipo de productos en el hogar.

El botiquín familiar es una ayuda en emergencias, sin embargo, también puede ser un depósito de medicamentos sin caja ni identificación, y aun sin fecha de caducidad, porque no se almacenaron de la forma correcta una vez que llegaron a casa.

Hay otros factores que inciden para tener medicinas sueltas en casa, ya sea porque una persona dejó de tomar un medicamento porque se sentía mejor antes de completar un tratamiento, por olvido de tomarlo, o por cambio de medicación porque no mejora o aparece una alergia. Cada uno de los casos mencionados requiere instrucciones sobre qué hacer luego con estos productos.

Para un correcto almacenamiento de sus medicamentos en casa, Alonso Arias, subgerente de Salud Ocupacional y Ambiente de Corporación GPF, recomienda:

- Conserve la medicina en un lugar fresco; el calor, el aire, la luz y la humedad pueden dañar el producto. No se recomienda guardarlos en lugares cercanos a la cocina o a la ducha.
- Manténgalos fuera del alcance de los niños, guardando el medicamento en un cajón con cerradura o aldaba.
- Guarde el medicamento en su envase original. En caso de tener productos por separado, etiquételos con su nombre y fechas de vencimiento.

Debido a que muchas personas desconocen qué hacer con los medicamentos en desuso, los almacenan en sus botiquines por mucho tiempo hasta que caducan o no recuerdan para qué tratamiento fueron recetados. Cuando esto sucede es recomendable desecharlos adecuadamente para no poner en peligro la salud de otras personas que lo podrían tomar por error o intencionalmente. Asimismo, es importante un correcto desecho para que no represente un problema en el ambiente.

La forma más común de eliminar los restos de medicamentos es en la basura o el inodoro, sin embargo, hay que tomar ciertas precauciones antes de hacerlo.

Datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) muestran que solo en el 2016, todo el país [Ecuador] generó más de 10 millones de kilogramos de residuos peligrosos para la salud, de los cuales se estima que el 50 % no se desechó de manera correcta.

Durante los primeros seis meses del 2020, con la pandemia por covid-19, solo en Quito esta cifra aumentó a cerca de 13 toneladas de desechos especiales, según la Empresa Pública Metropolitana de Aseo de Quito (Emaseo EP), debido a que miles de personas en sus hogares se vieron en la necesidad de manipular objetos de uso personal como gasas, mascarillas, algodón y medicamentos.

Estas son las instrucciones a seguir para el correcto desecho de medicamentos caducados o en desuso en casa:

- Programas de recolección de medicamentos: en algunas ciudades del país existen contenedores especiales para recolectar este tipo de residuos. Cada dos semanas el municipio de cada ciudad ofrece un tratamiento especial a todos los residuos con supervisión de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (Arcsa) y luego se llevan a los rellenos sanitarios correspondientes, donde se clasifican según su estado y composición.

Cuando la opción de recolección no está disponible fácilmente, hay dos formas de desechar los medicamentos en el hogar:

- Medicamentos que pueden desecharse por el inodoro. Debido a que algunos medicamentos pueden ser particularmente dañinos para otras personas, vienen con instrucciones específicas para su eliminación inmediata en el lavabo o el inodoro cuando ya no se necesitan y no hay opciones de recolección disponibles. Para saber si el medicamento podría tirarse por el inodoro, debe leerse la etiqueta o el prospecto que lo acompaña. (Nota de Salud y Fármacos: esta no es la opción más deseable porque se contaminan las aguas residuales y los procesos de depuración no suelen eliminar los restos de medicamentos).
- Medicinas que pueden tirarse en la basura de la casa. En ausencia de un programa de recolección, casi todos los medicamentos pueden desecharse en la basura doméstica. Estos incluyen medicamentos de venta con receta y de venta libre, en forma de tabletas orales, líquidos, gotas, parches, cremas e inhaladores. Para desecharlos adecuadamente:
  - Retire el medicamento de su empaque original sea líquido o en polvo (no aplaste las tabletas o cápsulas) y mézclelo con una sustancia no deseada, como restos de café usado, tierra o harina. Esto hace que la medicina sea menos atractiva para niños y mascotas, y es irreconocible para las personas que deliberadamente buscan sustancias psicotrópicas en la basura.
  - Coloque la mezcla en algo que pueda sellar (una bolsa de plástico o un recipiente con tapa) para evitar que el medicamento se derrame.
  - Tire el recipiente a la basura.
  - Tache todos los datos personales del envase de medicina vacío para proteger su identidad y su privacidad. Deseche el empaque.

### **Peligrosa contaminación por medicamentos llegó a casi todos los ríos del mundo**

*El Espectador (Colombia)*, 15 de febrero de 2022

<https://www.elespectador.com/ambiente/blog-el-rio/peligrosa-contaminacion-por-medicamentos-llego-a-casi-todos-los-rios-del-mundo-noticias-hoy/>

Esto señala un estudio publicado en la revista PNAS [1] en el que analizaron 269 ríos de 104 países, incluido el río Cauca, en Colombia. Solo dos lugares no tenían ningún tipo de polución. Los fármacos más presentes a nivel global son el Tegretol, la metformina y la cafeína.

Aunque desde hace un tiempo se sabe que cierto porcentaje de los ríos, especialmente en el norte global, contienen fármacos y medicamentos que usan los humanos, un nuevo estudio publicado en la revista PNAS, advierte que este tipo de contaminación ya está presente en casi todas las regiones del mundo. “La contaminación farmacéutica plantea una amenaza global para la salud ambiental y humana, así como para el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas”, señalan.

Para llegar a esta conclusión los 127 investigadores que participaron en el estudio obtuvieron 1,052 muestras de 269 ríos en 104 países (incluyendo 36 en los que jamás se había hecho este tipo de análisis), y rastrearon la presencia de 61 ingredientes

activos de los fármacos. El estudio, además, reporta muestras tomadas en el río Cauca, en Cali, Colombia.

Algunas de las claves que encontraron, por ejemplo, es que hay mayor concentración de polución por fármacos en los ríos de Sudamérica, África Subsahariana y Asia. Además, la situación empeora cuando son países de ingresos bajos y medios, o están asociados a un mal manejo de tratamiento de aguas. En cuanto a los fármacos más identificados en los ríos, el estudio señala que se tratan de carbamazepine - más conocido como Tegretol, un anticonvulsivante que se usa para la epilepsia; metformina – o Glucophage, usado para la diabetes mellitus tipo 2-, y la cafeína. Estos tres, advierten, fueron encontrados en la mitad de los sitios monitoreados.

Igualmente, señalan que en casi el 26% de los sitios en los que tomaron muestras, la concentración de al menos un fármaco estaba por encima de los niveles de seguridad para los organismos acuáticos. Los antibióticos, por otro lado, se reportaron en niveles peligrosos en cinco de los ríos muestreados, lo que podría dar señas de resistencia a los antibióticos.

“La Organización Mundial de la Salud, la ONU y otras organizaciones dicen que la resistencia a los antimicrobianos es la mayor amenaza individual para la humanidad: es la próxima pandemia”, dijo John Wilkinson, de la Universidad de York, Reino Unido, y quien dirigió el estudio, al periódico The Guardian.

De todas las regiones analizadas, solo dos no presentaban contaminación: Islandia y un pueblo habitado por indígenas en Venezuela, ya que estos no usan medicina moderna.

### **¿Qué dice el estudio sobre las muestras tomadas en el río Cauca?**

Según datos del estudio, en el río Cauca en Cali, se tomaron en total cinco muestras. Si se comparan estas muestras con las otras

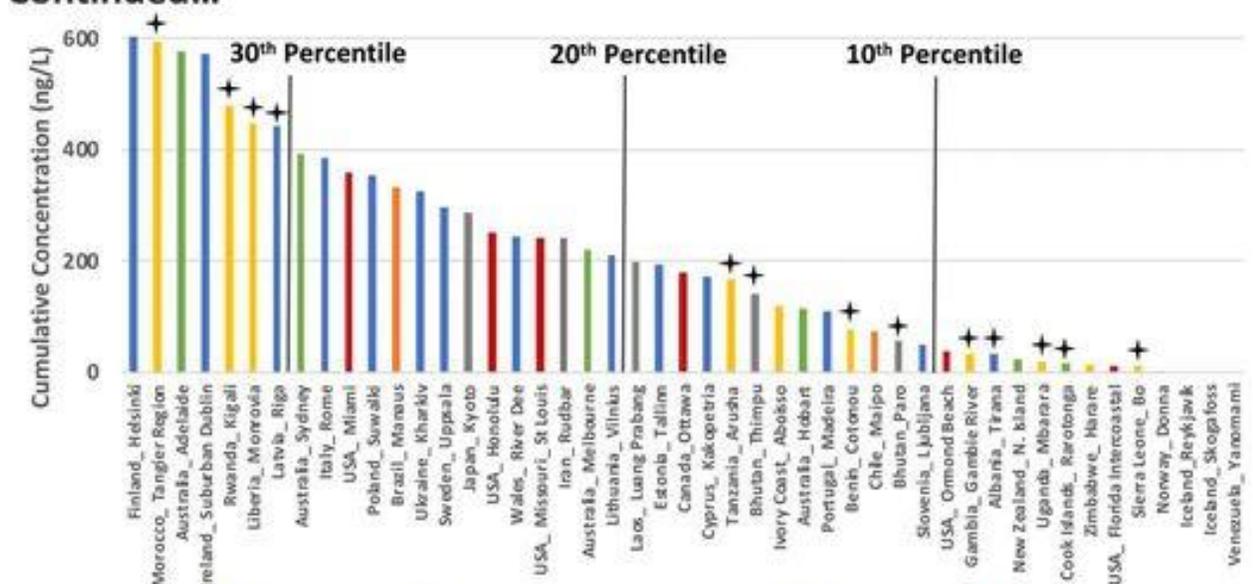
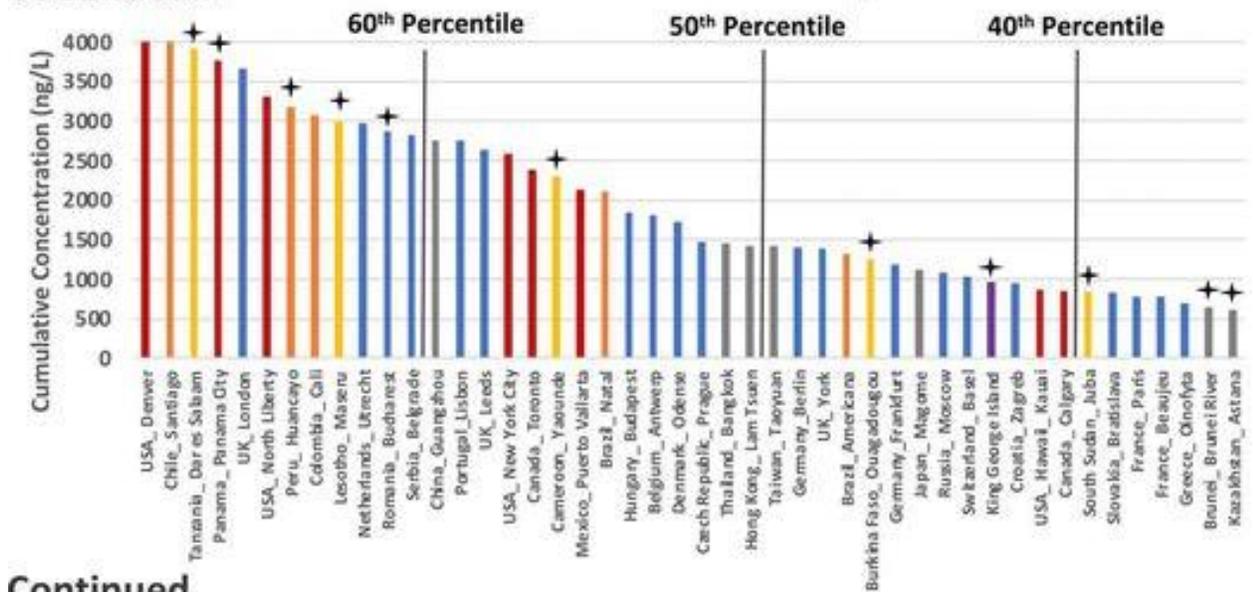
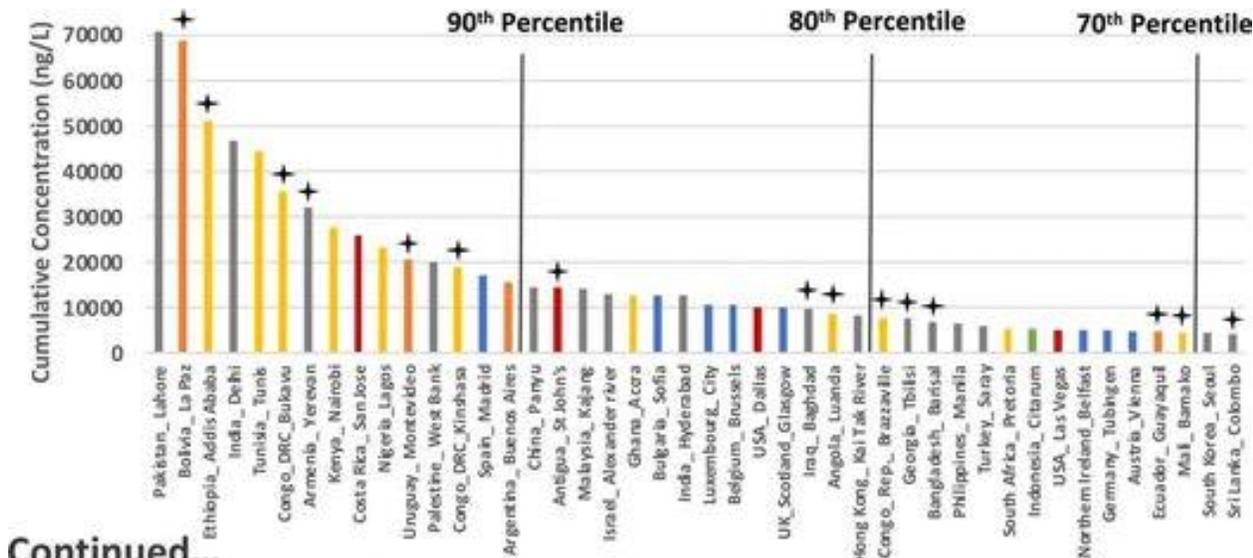
tomadas en 137 regiones geográficas que incluyo el estudio, el río Cauca está entre el 70 y 60% más contaminado.

Las ciudades que lideran esta lista como las que tienen los ríos más contaminados por fármacos son Lahore in Pakistán, La Paz en Bolivia y Addis Ababa en Etiopía.

### **Referencia**

1. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW et al.. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Feb 22;119(8):e2113947119. doi: 10.1073/pnas.2113947119. PMID: 35165193; PMCID: PMC8872717. y se puede acceder gratuitamente en <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2113947119>

**Ver cuadro en la página siguiente**



- Africa
- Antarctica
- Asia
- Europe
- North America
- Oceania
- South America
- ✦ Country not previously monitored