

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 4, noviembre 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
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). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN 2833-129X DOI 10.5281/zenodo.7308577

Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)

Noticias sobre la Covid

Los estudios con resultados favorables para los tratamientos covid-19 que más se citan resultan ineficaces en los grandes ensayos John P.A. Ioannidis	1
La vacuna cubana Abdala: Eficacia en la prevención de la enfermedad grave y la muerte por COVID-19 en La Habana, Cuba. Un estudio de cohorte Pedro I. Más-Bermejo, Félix O. Dickinson-Meneses, Kenia Almenares-Rodríguez et al.	1
NVX-CoV2373 (Nuvaxovid) para prevenir la covid-19 en adultos Rev Prescrire 2022; 31 (238): 148-149	2
Molnupiravir (Lagevrio) en la etapa inicial de la covid-19 Rev Prescrire 2022; 31 (237): 125	3
Molnupiravir más atención habitual frente a atención habitual sola como tratamiento temprano de adultos con covid-19 con mayor riesgo de resultados adversos (PANORAMIC): Análisis preliminar del ensayo aleatorio, controlado, abierto y adaptado a la plataforma del Reino Unido Butler, Christopher; Hobbs, F.D. Richard, Gbinigie, Oghenekome et al.	3
Eficacia y seguridad de la nitazoxanida en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2: una revisión sistemática y un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios, ciegos y controlados con placebo Paulo Ricardo Martins-Filho, Edmundo Marques do Nascimento-Júnior, José Antônio Barreto-Alves, et al	4
Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid) para la covid-19 Rev Prescrire 2022; 31 (237): 146-148	5
Uso de nirmatrelvir y su impacto en el Covid-19 grave durante el aumento de Omicron R. Arbel , S. Wolff, Y. Sagy, M. Hoshen , et al	8
Ventas de los anticuerpos para tratar el covid-19 de Lilly y Regeneron que ha prohibido la FDA Salud y Fármacos, 11 de noviembre de 2022	9
Sotrovimab (Xevudy) para la covid-19 Rev Prescrire 2022; 31 (239): 184	9
Ensayo aleatorizado de metformina, ivermectina y fluvoxamina para trata la covid-19 Carolyn T. Bramante, Jared D. Huling, Christopher J. Tignanelli, et al.	10
La OMS advierte con firmeza que no se usen dos tratamientos para la covid Natalie Grover	11
Basile: Comités de expertos covid-19 tenían vínculos con farmacéuticas en América Latina Xilena Pinedo	11
La respuesta al covid en América Latina Salud y Fármacos	12
Prescripción por profesionales no médicos durante la pandemia de covid-19 en Colombia: un estudio transversal Maria Jose Nino-Orrego, Daniela Baracaldo-Santamaría, Carlos-Alberto Calderon-Ospina et al	12
Se cuestiona que en EE UU se promueva la vacunación doble con la vacuna de la gripe y un refuerzo de la vacuna covid Salud y Fármacos	13
¿Por qué el covid generó un aumento en la resistencia de las superbacterias? Infobae, 17 de agosto de 2022	14
Los expertos describen las lecciones que el covid-19 a aportado sobre la gestión de los antibióticos CIDRAP, 19 de septiembre de 2022	15

Entrevista

Entrevista de Jeremy Faust a Paul Offit sobre su voto en contra de los refuerzos covid Emily Hutto	17
---	----

Herramientas Útiles

Prescripción errónea y excesiva de medicamentos
Worst Pills, Best Pills. Noviembre de 2004 23

Innovación

Beclometasona + formoterol + glicopirronio (Trimbow) para el asma
Rev Prescrire 2022; 31 (239): 180 28

daridorexant El nuevo medicamento para el insomnio es más de lo mismo: eficacia limitada con graves problemas de seguridad
Worst Pills, Best Pills Newsletter septiembre 2022 29

Dapagliflozina (Forxiga) para nefropatías crónicas
Rev Prescrire 2022; 31 (239):185 31

Filgotinib (Jyseleca) para la artritis reumatoide
Rev Prescrire 2022; 31 (238): 149-150 31

Fostamatinib (Tavlesse) para la trombocitopenia inmunitaria crónica refractaria
Rev Prescrire 2022; 31 (239): 176-177 32

Ipilimumab (Yervoy) y nivolumab (Opdivo), combinados con otros citotóxicos, como tratamiento de primera línea para algunos cánceres de pulmón
Rev Prescrire 2022; 31 (237): 124 35

Nintedanib (Ofev) para varios tipos de fibrosis pulmonar
Rev Prescrire 2022; 31 (237): 119 36

Pegvaliasa (Palynziq) para la fenilcetonuria
Rev Prescrire 2022; 31 (239): 182 36

Pembrolizumab (Keytruda) como tratamiento de primera línea para algunos cánceres colorrectales metastásicos
Rev Prescrire 2022; 31 (238): 152 37

Pertuzumab + trastuzumab (Phesgo) mediante inyección subcutánea para algunos tipos de cáncer de mama
Rev Prescrire 2022; 31 (237): 123 38

Tralokinumab (Adtralza) para la dermatitis atópica en adultos
Rev Prescrire 2022; 31 (239): 183-184 39

Proteína de cacahuete (Palforzia) para desensibilización oral
Rev Prescrire 2022; 31 (238): 153-156 40

Resistencia Antimicrobiana

Evaluación de los cambios en las visitas y en la prescripción de antibióticos durante el programa de seguridad para mejorar el uso de antibióticos y la pandemia de covid-19 de la Agency for Healthcare Research and Quality
Keller SC, Caballero TM, Tamma PD, et al. 44

Antibióticos frente al no tratamiento de los casos de bacteriuria asintomática en residentes de centros para el cuidado de ancianos: una revisión sistemática y metaanálisis
Natalia Krzyzaniak, Connor Forbes, Justin Clark, et al 45

Estudio PAUSATE: Prevalencia y uso apropiado de antimicrobianos en hospitales españoles
JM Gutiérrez Urbón, M Arenere Mendoza, E Fernández de Gamarra Martínez, et al. 45

Estado de los programas de optimización del uso de antimicrobianos en hospitales: resultados de una Encuesta Nacional 2022 en Perú.
Mantilla Ponte H, Silva Valencia J, Pampa Espinoza L, Yagui Moscoso M. 46

Cannabis medicinal

Cannabis medicinal: más allá del mito, solo otra droga (vegetal)
Paulo C. Guido 46

El tratamiento con cannabidiol no es efectivo para el dolor artrítico
Worst Pills, Best Pills Newsletter, marzo 2022 46

Cannabidiol para la epilepsia resistente a fármacos en Argentina: evaluación de tecnología sanitaria S. Hasdeu, O Álvarez, C Milone et al.	48
---	----

Prescripción

Algunos medicamentos de uso frecuente contaminados con impurezas de nitrosaminas cancerígenas. Worst Pills, Best Pills Newsletter, marzo 2022	49
Hipersensibilidad a excipientes contenidos en medicamentos y vacunas: revisión de la literatura M. Albanell-Fernández, A. Escolà Rodríguez, C. López-Cabezas	51
Deprescripción en personas mayores: es el momento de pasar a la acción Rosa Ana García Pliego, José Miguel Baena Díez, Yolanda Herreros Herreros, Miguel Ángel Acosta Benito	51
Descripción de la disponibilidad y normas para el uso de las benzodiacepinas en algunos países de América Latina, 2022 Noelia Speranza Mourine, Stephanie Viroga Espino, Sonia Andrea Naeko Uema et al	52
¿Se están recetando demasiados antidepresivos? Una revisión de la "Receta de antidepresivos sesgada por la evidencia" Hasta Bruckner	52
La OMS recomienda el cabotegravir de acción prolongada para prevenir la infección por el VIH OMS, 28 de julio de 2022	53
Un ensayo compara el tratamiento titulado (con ajuste progresivo de dosis) con dos fármacos para la gota: Alopurinol y Febuxostat Worst Pills, Best Pills Newsletter agosto 2022	55
¿Estatinas en mayores de 75 años? E. Marco Tejón y M.I. Muñoz Carreras	56
Evaluación de la asociación del efecto absoluto y relativo del tratamiento de la estatina y la reducción de la lipoproteína de baja densidad del colesterol: una revisión sistemática y meta-análisis P. Byrne, M. Demasi, M. Jones, S.M. Smith, K.K. O'Brien, R. DuBroff	57
La gabapentina y la pregabalina acarrearán la prescripción de diuréticos Rev Prescrire 2022; 31 (239): 190	58
Dolor crónico no-oncológico: ¿opioides? INFAC. 2022;30(1):1-10	58
Rivaroxabán (Xarelto) para el tromboembolismo venoso en niños y adolescentes Rev Prescrire 2022; 31 (239): 173-175	59
Revisión de los triptanes para el tratamiento de las migrañas Worst Pills, Best Pills Newsletter, junio 2022	62
Ni la combinación ni la vareniclina de larga duración son la respuesta para dejar de fumar Worst Pills, Best Pills Newsletter. Junio, 2022	65
Mejor no intercambiar las formulaciones de acción prolongada de metilfenidato Salud y Fármacos	66
Un ensayo revela que los suplementos mensuales con dosis altas de vitamina D no reducen la mortalidad en los ancianos Worst Pills, Best Pills Newsletter agosto 2022	66
Los farmacobezoares pueden prolongar los efectos de la sobredosis (continuación) Rev Prescrire 2022; 31 (237): 128	68
Argentina. Estiman que solo un tercio de las recetas cumple con Ley de Genéricos Natalia Concina	68
Chile. Polifarmacia y deprescripción en el adulto mayor en Atención Primaria María Luisa García C, editado por Isabel Mora M	69
Valoración de buenas prácticas de prescripción en recetas médicas en Honduras. Vargas Copland EC, Rodríguez Cáceres A K.	70

Farmacia

La práctica farmacéutica en América Latina: una revisión de la literatura, 2017-2021 Laura Cristina Vargas López, David Chavez Gallegos	70
Evaluación de causalidad de las lesiones hepáticas inducidas por medicamentos a partir de un estudio transversal en Brasil: una llamada al uso de la RUCAM actualizada en la farmacia hospitalaria Lunardelli MM, Becker MW, Ortiz GX, Blatt CR.	71
Iniciativas para mejorar el manejo de los pacientes con coagulopatías congénitas por parte de farmacéuticos hospitalarios Montoro-Ronsano, JB. et al.	72
Percepciones de los estudiantes de farmacia sobre sus competencias para el ejercicio profesional en la farmacia comunitaria Antunes Coelho MM, Rezende Mesquita A, Guimarães Lima M	72
Brasil. Guías para la organización, funcionamiento y evaluación de las farmacias de ensayos clínicos en Brasil: una revisión. Ribeiro VRT, Marins LMS, Vieira ACV, Geraldo DS, Costa GG, Araujo RB, Silva RPND et al	73
Fracción: la farmacia chilena que lleva medicamentos baratos a comunas olvidadas por grandes cadenas Francisca Rivas	73
México. Consultorios de farmacia: el problema de la débil vigilancia de Cofepris Dulce Soto	74
Panamá. Propietarios de farmacia reiteran que no abrirán hasta que lleguen a un acuerdo Redacción	76
Panamá abre el mercado de medicamentos Mary Triny Zea	76
Panamá. Farmacias demandarán suspensión e ilegalidad del Decreto N°17 Marlene Testa	77

Utilización

‘Medicación sin daño’, una campaña que recuerda la importancia de usar los medicamentos de forma segura Salud a diario, 17 de septiembre de 2022	78
Revisión sistemática sobre el uso indebido de benzodiazepinas Elena Menéndez Arias	79
En pacientes con cáncer, el paracetamol puede empeorar la respuesta a la inmunoterapia Chase Doyle	80
Errores en la administración de medicamentos en América Latina: una revisión sistemática Assunção-Costa L, Costa de Sousa I, Alves de Oliveira MR, Ribeiro Pinto C, Machado JFF, Valli CG, et al.	80
Brasil. Uso no prescrito de metilfenidato por estudiantes universitarios del curso de farmacia: una barrera para el uso racional de medicamento Maressa Irene dos Santos, João Pedro Granjeiro Neres, Amanda Emilly Oliveira Lemos et al.et al.	81
Brasil. Uso potencialmente inapropiado de medicamentos en un servicio de gestión terapéutica integral: resultados clínicos e intervenciones de Morais Martins UC, Djenane Ramalho-de-Oliveira, Mariana Martins Gonzaga do Nascimento et al	81
Ecuador. Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con diabetes e hipertensión arterial, atendidos en una unidad de salud, Tungurahua- Ecuador Valeria Rodríguez-Vinueza et al.	82
Francia: aumento del uso de alto riesgo de tramadol y consecuencias perjudiciales entre 2013 y 2018: Evidencia de la triangulación de datos de adictovigilancia Anne Roussin, Thomas Soeiro, Charlotte Fouque, Emilie Jouanjus, et al	82
Segundo estudio de consumo de benzodiazepinas en una población uruguaya (2014-2018) Leandro Barboza, Pía Artagaveytia, Noelia Speranza et al.	83
Advierten del impacto medioambiental del consumo de medicamentos, que alcanza el máximo histórico Diario Médico, 16 de octubre de 2022	84

Noticias sobre la Covid

Los estudios con resultados favorables para los tratamientos covid-19 que más se citan resultan ineficaces en los grandes ensayos (*High-cited favorable studies for COVID-19 treatments ineffective in large trials*)

John P.A. Ioannidis

Journal of Clinical Epidemiology, 2022;148:1-9 <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.04.001>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: estudios no aleatorios, covid-19, sesgo, Altmetric, citas, estudios confirmatorios, pandemia, citas académicas, ECA

Aspectos destacados

- Muchos de los estudios con conclusiones favorables para los tratamientos covid-19 que más se citan son refutados en los grandes ensayos.
- Los estudios clínicos refutados que más se citan también atraen la atención de los medios de comunicación y de las redes sociales.
- Los ensayos clínicos refutados que más se citan siguen siendo citados acríticamente después de ser refutados.
- Hay que ser muy precavidos al considerar los primeros estudios observacionales y los pequeños ensayos aleatorios.

Resumen

Objetivos. Evaluar cuantos de los tratamientos de la enfermedad por coronavirus 2019 que en los grandes ensayos controlados aleatorios (ECA) no confirmaron sus beneficios, habían informado resultados de estudios clínicos favorables en los artículos más citados.

Diseño y entorno del estudio. Búsquedas en Scopus (23 de diciembre de 2021) para identificar artículos que informaban resultados de ensayos clínicos con lopinavir-ritonavir, hidroxiclороquina, azitromicina, remdesivir, plasma convaleciente, colchicina o interferón (intervenciones índice) con >150 citas. Sus conclusiones se correlacionaron con las características del diseño del estudio. Se analizaron las 10 citas más recientes del artículo más citado para cada intervención índice para ver si criticaban el estudio que se había citado mucho. También se obtuvieron las puntuaciones de Altmetric.

Resultados. Se identificaron cuarenta artículos elegibles de estudios clínicos que habían recibido >150 citas. Veinte de los

cuarenta (50%) aportaban conclusiones favorables y cuatro eran equívocas. Los artículos más citados con conclusiones favorables eran raramente ECAs (3/20), aunque los que no tenían conclusiones favorables eran mayoritariamente ECAs (15/20, P = 0,0003). Sólo un ECA con conclusiones favorables tenía más de 160 pacientes. La cantidad de citas se correlacionó fuertemente con las puntuaciones de Altmetric, especialmente las noticias. Sólo nueve (15%) de las 60 citas recientes de los estudios más citados con conclusiones favorables o equívocas fueron críticas.

Conclusión. Muchos estudios clínicos con conclusiones favorables para los tratamientos de la enfermedad por coronavirus 2019, en gran medida ineficaces, se citan y difunden de forma acrítica. Los primeros estudios observacionales y los pequeños ensayos aleatorizados pueden provocar afirmaciones espurias de eficacia que se perpetúan.

¿Qué hay de nuevo?

Conclusiones principales

- Muchos estudios muy citados con conclusiones favorables a los tratamientos covid-19 fueron refutados en los ensayos de gran tamaño.
- Los estudios clínicos que más se citaron y fueron refutados también atrajeron la atención de los medios de comunicación y de las redes sociales.
- En gran medida, los ensayos que más se citaron y que fueron refutados siguieron siendo citados acríticamente después de su refutación.

¿Qué añade esto a lo que se sabe?

- La investigación clínica relacionada con covid-19 puede ser muy propensa a las afirmaciones exageradas.

¿Qué significa/qué debería cambiar ahora?

- Hay que ser muy precavido al considerar los primeros estudios observacionales y los pequeños ensayos aleatorios sobre los tratamientos covid-19.

La vacuna cubana Abdala: Eficacia en la prevención de la enfermedad grave y la muerte por COVID-19 en La Habana, Cuba. Un estudio de cohorte

(*Cuban Abdala vaccine: Effectiveness in preventing severe disease and death from COVID-19 in Havana, Cuba; A cohort study*)

Pedro I. Más-Bermejo, Félix O. Dickinson-Meneses, Kenia Almenares-Rodríguez et al.

The Lancet Regional Health Americas 2022; 16:100366

<https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100366>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: covid, pandemia, vacuna covid, efectividad de vacunas

Resumen

Antecedentes. Las vacunas contra el covid-19 han demostrado ser seguras y eficaces para reducir la enfermedad grave y la muerte. Abdala, la vacuna cubana de subunidad proteica ha

demostrado en los ensayos clínicos que es segura, tolerable y eficaz (92,3% [IC 95%: 85-7-95-8]) contra el SARS-CoV-2. Este estudio tenía como objetivo estimar la eficacia de la vacuna Abdala en condiciones normales (EV).

Métodos. Este estudio de cohorte retrospectiva que se hizo en La Habana analizó las bases de datos del Ministerio de Salud Pública de Cuba (12 de mayo a 31 de agosto de 2021) para evaluar la eficacia de la vacuna (EV) en la prevención de la enfermedad grave y la muerte por covid-19 (resultados primarios). Se utilizaron modelos de Cox que tienen en cuenta que el estado de vacunación varía con el tiempo y se pueden ajustar según las variables demográficas para estimar los cocientes de riesgo. Se realizó un análisis de subgrupos por grupo de edad y un análisis de sensibilidad que incluía un subgrupo de personas estudiadas (qRT-PCR). Se sacaron modelos para los casos y las muertes diarias teniendo en cuenta diferentes niveles de EV.

Resultados. El estudio incluyó a 1.355.638 personas (edad media: 49,5 años [DE: 18,2]; 704.932 mujeres [52%]; no se dispone de datos sobre el origen étnico): 1.324 vacunados (parcial/completamente) y 31.433 no vacunados. La EV estimada

contra la enfermedad grave fue del 93,3% (IC 95%: 92,1-94,3) en los parcialmente vacunados y del 98,2% (IC 95%: 97,9-98,5) en los totalmente vacunados, y contra la muerte fue del 94-1% (IC 95%: 92-5-95-4) en los parcialmente vacunados y del 98-7% (IC 95%: 98-3-99-0) en los totalmente vacunados. La EV superó el 92% en todos los grupos de edad. Los casos y las muertes diarias durante el periodo de estudio correspondieron a una EV superior al 90%, tal y como predecían los modelos.

Interpretación. Abdala, la vacuna cubana de subunidades proteicas fue muy eficaz para prevenir la enfermedad grave y la muerte por covid-19 en condiciones normales.

Financiación. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

[Artículo de libre acceso en inglés](#)

NVX-CoV2373 (Nuvaxovid) para prevenir la covid-19 en adultos

Rev Prescrire 2022; 31 (238): 148-149

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: covid, pandemia, proteína recombinante con adyuvante, vacuna covid

Eficaz durante al menos tres meses, pero no se probó su eficacia contra la variante ómicron

Puede ser de ayuda

Según los ensayos clínicos disponibles a finales de febrero de 2022, la vacuna NVX-CoV2373 reduce el riesgo de padecer la covid-19 sintomática en aproximadamente un 90% durante los meses posteriores a la vacunación. Los resultados de estos ensayos clínicos también parecen indicar un menor riesgo de padecer la enfermedad grave. La evaluación clínica de esta vacuna se realizó después de que se diseminara la variante ómicron, que se convirtió en la variante dominante en Europa a comienzos de 2022. Los datos preclínicos disponibles demuestran que, a comienzos de 2022, después de administrar la vacuna NVX-CoV2373, el suero tiene una actividad neutralizante similar contra las principales variantes conocidas del SARS-CoV-2, incluyendo la variante ómicron. Los efectos adversos observados en estos estudios fueron las reacciones locales y sistémicas. Persisten muchas incógnitas, en especial la duración de la protección que ofrece, su eficacia clínica contra la variante ómicron y cualquier efecto adverso grave a largo plazo que sea poco frecuente pero probable. En resumen, a finales de febrero de 2022 hay menos datos disponibles sobre esta vacuna y son de más corto plazo que los de las vacunas de ARN mensajero *tozinamerán* y *elasomerán*. Cuando no se pueden administrar las vacunas de ARN mensajero, la vacuna NVX-CoV2373 parece ser una alternativa razonable.

NUVAXOVID - NVX-CoV2373 dispersión para inyección intramuscular

• **5 microgramos** de proteína de punta recombinante del SARS-CoV-2 + **50 mg** de adyuvante Matrix-M por dosis de 0,5 ml Novavax

■ Vacuna contra la covid-19; proteína recombinante con adyuvante

■ **Indicación:** “*inmunización activa para prevenir la covid-19 (...) en personas mayores de 18 años*”.

■ **Dosis recomendada en el RCP europeo:** “*dos dosis (...) la segunda dosis tres semanas después de la primera dosis*”.

■ **Almacenamiento:** “*en nevera (2°C a 8°C)*”. *Los viales que no se han abierto se pueden almacenar hasta durante 12 horas a una temperatura máxima de 25°C. Una vez abiertos, “se ha demostrado una estabilidad (...) química y física durante seis horas de 2°C a 25°C”.*

¿Qué hay de nuevo?

Proteína de punta recombinante con un adyuvante

La vacuna NVX-CoV2373 fue autorizada en la UE a finales de diciembre de 2021 para el uso en la prevención de la covid-19. Esta vacuna fue diseñada para activar una respuesta inmune contra la proteína de punta del SARS-CoV-2, como ocurre con las vacunas *tozinamerán* y *elasomerán* [1]. La vacuna NVX-CoV2373 es la primera con un adyuvante Matrix-M en ser autorizada en la UE [2].

Se han utilizado proteínas recombinantes adyuvantes en vacunas desde la década de 1980, por ejemplo en ciertas vacunas contra el virus de la hepatitis B y contra el papilomavirus humano [3,4].

La vacuna NVX-CoV2373 contra la covid-19 se fabrica con células cultivadas de insectos infectados con un virus genéticamente modificado al que se ha insertado en su genoma el gen que codifica el SARS-CoV-2 [2,5]. La estructura de esta proteína de punta es muy similar a la proteína de la primera cepa del virus, que se aisló a finales de 2019. La proteína de punta recombinante producida por las células modificadas se extrae y se combina con el adyuvante Matrix-M a base de saponina (las saponinas son glucósidos que se extraen de algunas plantas). El papel del adyuvante es hacer que la vacuna sea más inmunogénica [2,5].

Referencias

1. European Commission “SPC-Nuvaxovid” 12 January 2022: 13 pages.
2. EMA – CHMP “Public assessment report for Nuvaxovid. EMEA/H/C/005808/0000” 4 January 2022: 168 pages.
3. Prescrire Rédaction “Vaccin GenHevac B Pasteur^o” *Rev Prescrire* 1989; 9 (86): 241.
4. Prescrire Editorial Staff “Human papillomavirus vaccine for genotypes 6, 11, 16 and 18. (Gardasil^o). Cervical cancer prevention: high hopes...” *Prescrire Int* 2007; 16 (89): 91-94.
5. Shinde V et al. “Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant” *N Eng J Med* 2021; online: 11 pages + supplementary appendix: 49 pages

Molnupiravir (Lagevrio) en la etapa inicial de la covid-19

Rev Prescrire 2022; 31 (237): 125

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: covid, pandemia, antiviral, riesgo de hospitalización

Nada nuevo

En un ensayo clínico con 1433 adultos no vacunados que tuvieron covid-19 sintomática durante no más de cinco días y que tenían al menos un factor de riesgo para padecer la enfermedad grave, el *molnupiravir* por vía oral aparentó reducir parcialmente el riesgo de hospitalización por empeoramiento de la enfermedad. Estos resultados generales pierden solidez debido a las grandes y preocupantes diferencias entre los resultados que se informaron sobre los primeros 775 pacientes que se incluyeron en el ensayo clínico y los que se informaron sobre los 658 pacientes que se inscribieron después. Aún se sabe muy poco de los efectos adversos, pero ya se han detectado casos de anemia (generalmente moderada) y erupciones cutáneas. En la práctica, a

comienzos de 2022, el *molnupiravir* no ha demostrado que podría ser un avance en el tratamiento de la covid-19 de leve a moderada en su etapa inicial, ni siquiera en pacientes no vacunados con un mayor riesgo de padecer la enfermedad grave.

LAGEVRIO - cápsulas de *molnupiravir*

• **200 mg** de *molnupiravir* por cápsula

MSD

■ **Antiviral; análogo de nucleosido**

■ **Indicación:** “tratamiento de la covid-19 en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a covid-19 grave” [procedimiento de evaluación de la EMA bajo el Artículo 5(3) del Reglamento Europeo 726/2004]

■ **Dosis:** “800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días”.

Molnupiravir más atención habitual frente a atención habitual sola como tratamiento temprano de adultos con covid-19 con mayor riesgo de resultados adversos (PANORAMIC): Análisis preliminar del ensayo aleatorio, controlado, abierto y adaptado a la plataforma del Reino Unido (Molnupiravir Plus Usual Care Versus Usual Care Alone as Early Treatment for Adults with COVID-19 at Increased Risk of Adverse Outcomes (PANORAMIC): Preliminary Analysis from the United Kingdom Randomised, Controlled Open-Label, Platform Adaptive Trial)

Butler, Christopher; Hobbs, F.D. Richard, Gbinigie, Oghenekome et al. (October 4, 2022).

<https://ssrn.com/abstract=4237902> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4237902>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: covid grave, tratamiento covid, pandemia, riesgo de hospitalización, riesgo de muerte

Resumen

Antecedentes: No se ha establecido la seguridad, efectividad y rentabilidad del *molnupiravir*, un antiviral de administración oral para el SARS-CoV-2, en los pacientes de la comunidad que han recibido varias vacunas y tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por covid-19. Nuestro objetivo era determinar si añadir *molnupiravir* a la atención habitual reducía los ingresos hospitalarios/las muertes entre las personas con covid 19 de mayor riesgo, y aquí informamos nuestros resultados preliminares.

Métodos: Los participantes en este ensayo multicéntrico, abierto, adaptativo, multibrazo, de plataforma, controlado y aleatorizado que se realizó en el Reino Unido eran ≥ 50 años, o ≥ 18 años con comorbilidades, llevaban ≤ 5 días con síntomas de covid-19 confirmado, no estaban hospitalizados ni institucionalizados, y fueron asignados al azar a recibir atención habitual o atención habitual más *molnupiravir* (800 mg dos veces al día durante 5 días). El principal criterio de valoración fue la hospitalización/muerte por todas las causas en un plazo de 28 días, utilizando modelos bayesianos. La principal medida

secundaria de resultado fue el tiempo hasta la primera recuperación autoinformada. En un subgrupo de participantes de cada grupo se midió el criterio de valoración virológico primario: la carga viral de SARS-CoV-2 en el séptimo día. Registro del ensayo: ISRCTN30448031

Resultados: Entre el 8 de diciembre de 2021 y el 27 de abril de 2022, 25.783 participantes fueron aleatorizados a recibir *molnupiravir* más atención habitual (n=12.821) o atención habitual sola (n=12.962). La media (rango) de edad de los participantes fue de 56,6 años (18 a 99), el 58,6% eran mujeres, y el 99% había recibido al menos una dosis de una vacuna contra el SARS-CoV-2. La mediana de la duración de los síntomas antes de la aleatorización fue de dos días (IQR 1 - 3), la mediana del número de días desde el inicio de los síntomas hasta el comienzo de la medicación fue de tres días (IQR 3 - 4), el 87% (11.109/11.997) recibió la medicación en los cinco días siguientes al inicio de los síntomas, y el 95,4% (n=11.857) de los participantes aleatorizados a *molnupiravir* informaron haber tomado *molnupiravir* durante cinco días.

La información sobre el criterio de valoración primario estuvo disponible para 25.000 (97%) participantes y se incluyeron en

este análisis. Se produjeron 103/12.516 (0,8%) hospitalizaciones/muertes en el grupo tratado con molnupiravir frente a 96/12.484 (0,8%) entre los que solo recibieron atención habitual sola, con una probabilidad posterior de superioridad de 0,34 (odds ratio ajustada 1,061 (intervalo creíble bayesiano [ICB] del 95%) 0,80 a 1,40).

Las estimaciones fueron similares para todos los subgrupos. La mediana observada (IQR) del tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera recuperación fue de 9 (5-23) días en el grupo tratado con molnupiravir y de 15 días (7 no alcanzaron) en la atención habitual. Hubo un beneficio estimado de 4,2 (ICB del 95%: 3,8 – 4,6) días en el tiempo hasta la primera recuperación (TTR) con una probabilidad posterior de superioridad >0,999 (mediana estimada de TTR 10,3 [10,2 – 10,6] días frente a 14,5 [14,2 – 14,9] días respectivamente; cociente de riesgo [ICB del 95%], 1,36 [1,3-1,4] días), que alcanzó el umbral de superioridad preespecificado.

El día 7, el virus del SARS-CoV-2 estaba por debajo de los niveles de detección en 7/34 (21%) del grupo de molnupiravir, frente a 1/39 (3%) en el grupo de atención habitual ($p=0,039$), y la carga viral media fue menor en el grupo de molnupiravir en comparación con los que recibieron atención habitual [(DE) de

\log_{10} (carga viral) 3,82 (1,40) en el grupo de molnupiravir y 4,93 (1,38) en el grupo de atención habitual, ($p<0-001$)]. 59 (0,4%) participantes experimentaron acontecimientos adversos graves en el grupo de molnupiravir y 52 (0,4%) en el grupo que recibió atención habitual.

Interpretación: En este análisis preliminar, encontramos que molnupiravir no redujo el bajo número de hospitalizaciones/muertes entre los adultos de mayor riesgo, vacunados con covid-19 en la comunidad, pero produjo una recuperación más rápida, y redujo la detección y carga viral.

Financiación: Este proyecto está financiado por el NIHR (NIHR135366). Las opiniones expresadas son las de los autores y no necesariamente las del NIHR o del Departamento de Salud y Asistencia Social.

Nota de Salud y Fármacos. Los autores del estudio escribieron que "si bien es fundamental garantizar que los pacientes con probabilidades de beneficiarse tienen acceso al tratamiento antiviral, el uso de estos valiosos medicamentos por pacientes con pocas probabilidades de beneficiarse conlleva el riesgo de impulsar la resistencia, malgastar recursos y exponer innecesariamente a las personas a efectos adversos".

Eficacia y seguridad de la nitazoxanida en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2: una revisión sistemática y un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios, ciegos y controlados con placebo (*Efficacy and safety of nitazoxanide in treating SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis of blinded, placebo-controlled, randomized clinical trials*)

Paulo Ricardo Martins-Filho, Edmundo Marques do Nascimento-Júnior, José Antônio Barreto-Alves, et al

European Journal of Clinical Pharmacology 2022; 78:1813–1821

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-022-03380-5>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: covid, pandemia, antiparasitario, tratamiento covid, lactato deshidrogenasa

Resumen

Objetivo. La nitazoxanida es un antiparasitario de amplio espectro que por sus efectos antiinflamatorios y su actividad antiviral in vitro se ha estudiado como tratamiento para el covid-19. Este estudio sintetiza la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de la nitazoxanida en el tratamiento de covid-19.

Métodos. Se realizaron búsquedas de estudios publicados en la literatura gris y en la revisada por pares entre el 1 de enero de 2020 y el 23 de mayo de 2022. Para definir los criterios de elegibilidad se utilizaron los siguientes criterios: (1) Población: individuos con covid-19; (2) Intervención: nitazoxanida; (3) Comparación: placebo; (4) Resultados: el resultado primario fue la muerte, y los resultados secundarios fueron la carga viral, tener un RT-PCR positivo, biomarcadores séricos de inflamación, una medida compuesta para conocer la progresión de la enfermedad (ingreso en la UCI o ventilación mecánica invasiva) y cualquier evento adverso; (5) Tipo de estudio: ensayos clínicos aleatorios, ciegos y controlados con placebo (ECA). Los efectos del tratamiento se informaron como riesgo relativo (RR) para las variables dicotómicas y diferencia de medias estandarizada (DME) para las variables continuas con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Resultados. Se incluyeron cinco ECAs ciegos y controlados con placebo que reclutaron individuos con infección leve o moderada por SARS-CoV-2. No se encontraron diferencias entre la nitazoxanida y el placebo en la reducción de la carga viral (DME = - 0,16; IC del 95%: - 0,38 a 0,05) ni en la frecuencia de resultados positivos en la RT-PCR (RR = 0,92; IC del 95%: 0,81 a 1,06). Tampoco hubo una disminución del riesgo de progresión de la enfermedad (RR = 0,63; IC del 95%: 0,38 a 1,04) ni de muerte (RR = 0,81; IC del 95%: 0,36 a 1,78) entre los pacientes que recibieron nitazoxanida. Los pacientes con covid-19 tratados con nitazoxanida tenían niveles reducidos de glóbulos blancos (DME = - 0,15; 95% - 0,29 a - 0,02), lactato deshidrogenasa (LDH) (DME - 0,32; 95% - 0,52 a - 0,13) y dímero D (DME - 0,49; 95% CI - 0,68 a - 0,31) en comparación con los grupos placebo, pero la magnitud del efecto se consideró de pequeña a moderada.

Conclusión. Esta revisión sistemática no aportó pruebas de beneficio clínico por el uso de la nitazoxanida para tratar a los pacientes con covid-19 leve o moderada. Además, se encontró una reducción de los niveles de glóbulos blancos, lactato deshidrogenasa (LDH) y Dímero D entre los pacientes tratados con nitazoxanida, pero la magnitud del efecto se consideró de pequeña a moderada.

Puede leer en inglés el artículo en el enlace del encabezado

Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid) para la covid-19

Rev Prescrire 2022; 31 (237): 146-148

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: pandemia, tratamiento covid, anticuerpos monoclonales, riesgo de covid grave, antiviral, un inhibidor de la proteasa del SARS-CoV-2

Para algunos pacientes con riesgo de padecer la enfermedad grave

Ofrece una ventaja

Un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego en 2246 adultos con covid-19 —que habían presentado síntomas durante al menos cinco días— comparó el tratamiento de cinco días con la combinación de *nirmatrelvir* + *ritonavir* frente a un placebo. Los pacientes no mostraban señales de la enfermedad grave, pero tenían al menos un factor de riesgo para padecerla y no habían sido vacunados contra la covid-19. La mayoría estaban infectados con la variante delta del SARS-CoV-2. Durante el primer mes del ensayo clínico, el 0,8% de los pacientes en el grupo de *nirmatrelvir* fueron hospitalizados, frente al 6% en el grupo placebo ($p < 0,0001$). Se sabe muy poco sobre los efectos adversos del *nirmatrelvir*. La combinación de *nirmatrelvir* + *ritonavir* es difícil de usar debido al riesgo de diversas interacciones farmacológicas graves y de sobredosis en los pacientes con insuficiencia renal. En la práctica, a comienzos de 2022, dado que la variante ómicron es más prevalente que la delta y es menos probable que cause enfermedad grave, es posible que esta combinación solo sea útil para los pacientes que no cuentan con la protección de las vacunas contra la covid-19 y que tienen varios factores de riesgo para padecer la enfermedad grave. Incluso en esos casos, se deben controlar cuidadosamente las probables interacciones farmacológicas.

PAXLOVID - comprimidos de *nirmatrelvir* + comprimidos de *ritonavir*

• **150 mg** de *nirmatrelvir* por comprimido + **100 mg** de *ritonavir* por comprimido (5 blísteres con 4 comprimidos de *nirmatrelvir* + 2 comprimidos de *ritonavir* cada uno)

Pfizer

■ **Antiviral; inhibidor de la proteasa del SARS-CoV-2 + inhibidor de CYP3A4**

■ **Indicación:** “enfermedad por coronavirus 2019 (covid-19) en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a covid-19 grave”.

[procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 2 comprimidos de *nirmatrelvir* y 1 comprimido de *ritonavir* en la mañana y en la noche durante 5 días. Para los pacientes con insuficiencia renal moderada: solo 1 comprimido de *nirmatrelvir* y 1 comprimido de *ritonavir* en la mañana y en la noche durante 5 días.

La combinación de *nirmatrelvir* + *ritonavir* (Paxlovid) se comercializa en algunos países europeos como antiviral de administración oral para tratar a adultos con covid-19 que han tenido síntomas durante un máximo de cinco días, que no requirieron oxígeno, pero tienen al menos un factor de riesgo para padecer la enfermedad grave. ¿Cuáles son los principales resultados de las evaluaciones clínicas de esta combinación en este contexto? Este artículo resume los puntos principales que

identificamos en nuestra revisión bibliográfica a comienzos de febrero de 2022.

A comienzos de 2022, el tratamiento de la covid-19 de leve a moderada consiste principalmente en el alivio de los síntomas y el control de la evolución clínica del paciente. Es muy importante controlar sobre todo a los que tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad grave, por ejemplo, a los pacientes con: inmunosupresión; enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares; complicaciones por la diabetes; neumopatías crónicas; cáncer; enfermedades renales crónicas; o hipertensión. El riesgo de padecer la enfermedad grave también aumenta con la edad, sobre todo después de los 60 años [1]. Los pacientes infectados con la variante ómicron tienen un tercio de las posibilidades de padecer la enfermedad grave, en comparación con los infectados con la variante delta [2].

Otros tratamientos disponibles para los pacientes con covid-19 sin signos de gravedad, pero en riesgo de padecer la enfermedad grave.

En la UE, se han autorizado varios anticuerpos monoclonales inyectables como tratamiento curativo para adultos con covid-19 sintomática sin signos de gravedad, pero con al menos un factor de riesgo para padecer la enfermedad grave. La unión de estos anticuerpos a regiones específicas de la proteína de punta del SARS-CoV-2 no debería permitir que el virus ingrese a las células. En un ensayo clínico de doble ciego controlado con placebo, realizado entre 2020-2021 en adultos que no habían sido vacunados, la combinación de *casirivimab* + *imdevimab* redujo el riesgo de hospitalización por covid-19 (0,8% frente a 3,2%), pero no se demostró que tuviera algún efecto sobre la mortalidad. Su utilidad para los pacientes infectados con la variante ómicron es muy incierta [1].

Se obtuvieron resultados similares con el *sotrovimab*: aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con *sotrovimab* fueron hospitalizados, frente al 5% de los que recibieron el placebo. Los datos de estudios *in vitro* sugieren que tiene cierta eficacia frente a la variante ómicron [3].

El valor del *molnupiravir* —análogo de nucleósido— por vía oral es incierto [4].

Nirmatrelvir: un inhibidor de la proteasa del SARS-CoV-2.

In vitro, el *nirmatrelvir* (que también se conoce como PF-07321332) inhibe una proteasa del SARS-CoV-2 llamada 3CL^{pro}, que es esencial para la replicación viral [5]. En los humanos, el *nirmatrelvir* por vía oral es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450.

El *ritonavir* no tiene acción antiviral contra el SARS-CoV-2, pero es un potente inhibidor de CYP3A4: se añade al *nirmatrelvir* para aumentar y prolongar la presencia de *nirmatrelvir* en sangre (es por lo que también se utiliza *ritonavir* para aumentar el efecto de algunos antirretrovirales en el tratamiento de la infección por VIH) [5].

El *ritonavir* se utilizó en casi todos los ensayos clínicos del *nirmatrelvir* [5].

A principios de enero de 2022, la EMA publicó un informe estableciendo las condiciones para el uso de *nirmatrelvir* + *ritonavir* (Paxlovid), que los estados miembro podían usar para planificar sus programas de acceso temprano a este medicamento antes de obtener el permiso de comercialización. Los pacientes a los que se dirigía eran los adultos con covid-19 que habían presentado síntomas durante un máximo de cinco días, que no requirieron oxígeno y que tenían un mayor riesgo de padecer la enfermedad grave [5,6].

Después de la aprobación de la EMA, la Comisión Europea ratificó estas condiciones [7].

Un estudio de doble ciego que comparó cinco días de nirmatrelvir + ritonavir con un placebo. Los datos de las evaluaciones clínicas de *nirmatrelvir* + *ritonavir* se obtuvieron principalmente de un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y de doble ciego que se realizó en adultos que tenían al menos un factor de riesgo para padecer la enfermedad grave, y que no habían recibido ninguna vacuna anticovid. Estaban en la etapa inicial de la enfermedad por covid-19 (confirmado con análisis de laboratorio), y se consideró que la enfermedad era de leve a moderada. Los criterios de exclusión principales fueron: se anticipaba que habría necesidad de hospitalización por covid-19 dentro de las 48 horas siguientes; insuficiencia renal de moderada a grave; enfermedad hepática activa (además de la esteatosis hepática no alcohólica); saturación de oxígeno (SpO₂) inferior a 92% en aire ambiente, medido con un oxímetro de pulso. No se incluyó a pacientes que hubieran estado tomando algún medicamento que fuera sustrato de CYP3A4 o aquellos en peligro de sobredosis (por el efecto inhibidor del *ritonavir* sobre CYP3A4) [5]. Después de un máximo de cinco días desde la aparición de los síntomas, se aleatorizó a los pacientes para que recibieran la combinación de *nirmatrelvir* + *ritonavir* o un placebo. Los pacientes tomaron tres comprimidos cada mañana y cada noche durante cinco días: dos comprimidos de *nirmatrelvir* de 150 mg + un comprimido de *ritonavir* de 100 mg o tres comprimidos de un placebo [5]. El ensayo clínico comenzó en julio de 2021 y se realizó en casi 20 países en 4 continentes [5].

Diferencias en el riesgo de padecer la enfermedad grave. El informe de evaluación de la EMA, publicado en línea el 10 de enero de 2022, se basó principalmente en un análisis preliminar (planificado en el protocolo) de los resultados en los primeros 1361 pacientes inscritos hasta finales de septiembre de 2021, que habían tomado al menos una dosis del tratamiento que se les asignó [5].

La inscripción a este ensayo clínico cerró el 5 de noviembre de 2021 [5]. Un informe de la evaluación que publicó la FDA del 22 de diciembre de 2021 incluye una pequeña porción de los resultados de los 2246 pacientes incluidos en este ensayo clínico [8].

Aproximadamente el 51% de los pacientes eran hombres; casi el 50% eran mayores de 45 años. Solo el 22% de los pacientes eran mayores de 60 años [8].

Los factores de riesgo más frecuentes para padecer la enfermedad grave fueron: obesidad —definida con un índice de masa corporal (IMC) de al menos 30 kg/m² (casi el 36% de los pacientes)—, hipertensión (32%) y diabetes (12%) [5,8]. Solo un

1% de los pacientes estaban inmunodeprimidos.

Aproximadamente el 41% de los pacientes tenían un solo factor de riesgo, el 36% tenían dos y el 14% tenía tres.

Pacientes sin vacunar, pero casi la mitad ya tenía anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Las muestras tomadas al momento de su inclusión en el estudio demostraron que aproximadamente el 50% de los pacientes ya tenía una prueba serológica positiva para el SARS-CoV-2, a pesar de no haber estado vacunados y de no tener un historial conocido de covid-19 [8]. La EMA solicitó información adicional a la empresa farmacéutica, incluyendo información sobre los anticuerpos, para saber si pertenecían a la clase IgM (lo que indicaría una infección reciente) o a la clase IgG (lo que indicaría que la infección no había sido reciente) [5,8]. Se hizo una secuenciación del SARS-CoV-2 en los primeros 490 pacientes y se detectó la variante delta en el 98% [5].

En ese momento, la variante ómicron no se conocía. A comienzos de febrero de 2022, solo se podía acceder a algunos datos sobre su efectividad *in vitro* que sugerían que la actividad antiviral de esta combinación es diferente con cada variante, y no había ninguna señal de que fuera menos efectivo con la variante ómicron [9,10].

Reducción del riesgo de progresar a la enfermedad grave. Según el análisis realizado con los 2246 pacientes, ningún paciente del grupo tratado con *nirmatrelvir* + *ritonavir* murió, frente a 12 pacientes en el grupo placebo (1,1%) [8]. 9 pacientes del grupo de *nirmatrelvir* + *ritonavir* (0,8%) fueron hospitalizados durante al menos 24 horas por la covid-19, frente a 67 pacientes en el grupo placebo (6%). El criterio principal de valoración establecido en el protocolo fue hospitalización o muerte por covid-19 en algún momento del mes. Uno de estos criterios se informó en 0,8% de los pacientes en el grupo de *nirmatrelvir* + *ritonavir*, frente a 6,1% en el grupo de placebo; la diferencia fue estadísticamente significativa (p<0,0001), incluso durante el análisis preliminar de los 1361 pacientes [5].

Los informes de evaluación de la EMA y la FDA no especifican la duración de la hospitalización o la cantidad de pacientes que fueron tratados en terapia intensiva.

Se obtuvieron resultados similares en un análisis de lo ocurrido con los pacientes que empezaron el tratamiento durante los tres días posteriores a la aparición de los síntomas [8].

El riesgo de progreso a la enfermedad grave varía según la situación. Otros análisis demostraron que algunos pacientes tenían un riesgo particularmente alto de hospitalización o muerte por covid-19 durante un mes, por ejemplo:

- los 992 pacientes sin anticuerpos contra el SARS-COV-2: 11,4% en el grupo placebo frente a 1,4% en el grupo de *nirmatrelvir*;
- los 419 pacientes mayores de 60 años: 12,9% en el grupo placebo frente a 0,5% [8].

Otros análisis de los datos de los primeros 1361 pacientes inscritos demostraron un riesgo alto en:

- los 237 pacientes con dos o tres factores de riesgo para padecer la enfermedad grave: 12,3% en el grupo placebo frente a 2,6% en el grupo de *nirmatrelvir*;
- los 402 pacientes con hipertensión diagnosticada: 12,9% en el grupo placebo frente a 2,1% [5].

Por el contrario, el riesgo de empeoramiento de la enfermedad pareció ser inferior en los pacientes con anticuerpos contra el SARS-CoV-2: 1,5% en el grupo placebo frente a 0,2% en el grupo de *nirmatrelvir* [8].

De manera más general, se necesitarán estudios extensivos sobre el desarrollo de la resistencia al *nirmatrelvir*, sobre todo si surgen mutaciones en el gen que codifica a la diana del medicamento, la proteasa 3CLpro del SARS-CoV-2 [5,8,9].

Daños: muy pocos datos sobre el nirmatrelvir, un perfil de efectos adversos molestos para el ritonavir. Ha habido pocas investigaciones sobre los efectos adversos de la monoterapia con *nirmatrelvir*. Un estudio en monos reveló un riesgo de aumento de la presión arterial y de reducción de la frecuencia cardíaca [5].

Se sabe que el tratamiento a largo plazo con *ritonavir* inhibe la proteasa del VIH y la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Tiene numerosos efectos adversos, incluyendo: trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, disgeusia y anorexia); hiperglucemia; trastornos musculares; erupciones cutáneas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson; reacciones alérgicas; prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma y casos raros de bloqueo auriculoventricular [11].

En el ensayo clínico con placebo: disgeusia, diarrea, hipertensión. En el ensayo clínico de *nirmatrelvir* + *ritonavir* comparado con un placebo durante 5 días en 2246 pacientes con covid-19 en la etapa inicial, los siguientes efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo tratado con *nirmatrelvir* + *ritonavir* que en el grupo placebo: disgeusia (6% frente a menos del 1%); diarrea (3% frente a 2%); hipertensión (7 casos frente a 2 casos); y mialgia (7 casos frente a 2 casos) [8].

Se informaron casos de vómitos entre la información de los 1361 pacientes que se analizó inicialmente, y en estudios farmacocinéticos pequeños. Un paciente padeció un bloqueo auriculoventricular de primer grado transitorio [5]. Un paciente con insuficiencia renal padeció bradicardia [8].

Más probabilidades de interacciones farmacológicas. La combinación de *nirmatrelvir* + *ritonavir* puede interactuar con muchos medicamentos mediante diferentes mecanismos.

El *ritonavir* es un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. También inhibe las isoenzimas CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1, y la glucoproteína P. Por otro lado, es un inductor de varias isoenzimas del citocromo P450 (CYP1A2 y CYP2C19), de la glucoproteína P y las glucuronidasas. El *ritonavir* es un sustrato de la glucoproteína P [11].

In vitro, el *nirmatrelvir* parece actuar como inductor de las isoenzimas CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. También parece tener un efecto inhibitorio de la CYP3A4, la glucoproteína

P, los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y los transportadores de cationes orgánicos (OCTs) [5].

Los pacientes que toman *nirmatrelvir* + *ritonavir* corren el riesgo de experimentar estos efectos que, en ocasiones, son contradictorios. Se han realizado muy pocas investigaciones clínicas sobre estos efectos [5]. El uso concomitante con *carbamazepina*, un antiepiléptico e inductor enzimático, redujo aproximadamente a la mitad la concentración de *nirmatrelvir* en sangre [5].

En vista del riesgo de interacciones graves, incluyendo interacciones que pueden ser mortales (por ejemplo, con la *colchicina*) y el riesgo de inhibir la eficacia de algunos tratamientos (para la covid-19 u otras enfermedades), la EMA y la FDA han publicado advertencias sobre el uso concomitante de *nirmatrelvir* + *ritonavir* con varias docenas de medicamentos muy diversos, tales como: *amiodarona*, *warfarina*, *rivaroxabán*, *carbamazepina*, *amlodipina*, *hierba de San Juan*, *simvastatina*, *etinilestradiol*, *fentanilo*, *clorazepato* y *prednisona* [6,12]. Dado el riesgo de que este medicamento reduzca la eficacia de los anticonceptivos combinados de estrógeno y progesterona, se debería aconsejar a las mujeres que utilizan este método anticonceptivo que, como precaución, también utilicen preservativos durante el tratamiento y durante el ciclo posterior a la finalización del tratamiento [13].

Riesgo de sobredosis en pacientes con insuficiencia renal: reducir la dosis o evitar el medicamento. El *nirmatrelvir* (en combinación con *ritonavir*) se elimina principalmente por los riñones. En un estudio con aproximadamente 20 pacientes con insuficiencia renal y 10 controles con una función renal normal, se detectó una relación inversa entre la tasa de filtrado glomerular y las concentraciones plasmáticas de *nirmatrelvir*: la exposición a *nirmatrelvir* fue de 2 a 3 veces superior en los pacientes cuya tasa de filtrado glomerular fue inferior a 30 ml/min [5,8].

La EMA y la FDA recomiendan una dosis diaria más baja para los pacientes con insuficiencia renal moderada —es decir, con los que tengan una tasa estimada de filtrado glomerular de entre 30 y 60 ml/min: un comprimido de 150 mg de *nirmatrelvir* + un comprimido de 100 mg de *ritonavir* cada 12 horas (en lugar de 300 mg + 100 mg cada 12 horas). También desaconsejan su uso en pacientes con insuficiencia renal grave hasta que se haya determinado un ajuste apropiado de la dosis [6,12].

El envase no es apropiado para los pacientes con insuficiencia renal. El resumen de las características del producto (RCP) indica que cada caja de *nirmatrelvir* + *ritonavir* contiene cinco blísteres. Cada blíster contiene seis comprimidos: cuatro comprimidos de *nirmatrelvir* envasados junto con dos comprimidos de *ritonavir* (la dosis diaria necesaria para tratar a un paciente con una función renal normal). Según el modelo del blíster publicado por la EMA y el RCP, en el plástico se señalan los tres comprimidos que se deben tomar en la mañana y los tres de la noche. Los comprimidos de *nirmatrelvir* son de color rosa, ovalados y tienen un grabado que dice “PFE” en un lado y “3CL” en el otro. Los comprimidos de *ritonavir* son de color blanco y tienen una inscripción con una “H” en un lado y un “R9” en el otro [7,14]. El diseño de estos blísteres no permite hacer los ajustes a la dosis de *nirmatrelvir* que se recomienda a

los pacientes con insuficiencia renal moderada, que solo deben tomar dos de los cuatro comprimidos de *nirmatrelvir* del blíster para cada día, además de los dos comprimidos de *ritonavir* [6,7]. Cuando se dispensa el medicamento a estos pacientes, conviene asegurarse de que han comprendido la dosis que deben tomar y, de ser necesario, retirar los comprimidos que no deban tomar.

Embarazo: datos muy limitados sobre nirmatrelvir. En estudios con ratas, no se detectaron efectos teratogénicos del *nirmatrelvir*. En estudios con conejos, el peso fetal se redujo en aproximadamente un 10%, sin una teratogénesis visible [5,8].

El protocolo del ensayo clínico en 2246 pacientes con covid-19 en etapa inicial excluyó a las mujeres embarazadas [15].

No se detectaron efectos teratogénicos en los casi 3400 recién nacidos expuestos a *ritonavir* durante el primer trimestre del embarazo (se utilizó como inhibidor enzimático con la misma dosis diaria que se toma con *nirmatrelvir*) [9].

En la práctica

El riesgo de interacciones farmacológicas graves y el riesgo de sobredosis en pacientes con insuficiencia renal hacen que la combinación de *nirmatrelvir* + *ritonavir* sea difícil de usar en pacientes con covid-19 en riesgo de progresar a la enfermedad grave, quienes suelen estar tomando varios medicamentos. Un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego con pacientes sin vacunar, que se realizó en 2021 (y del que todavía se espera información adicional sobre varias variables) mostró una reducción del riesgo de hospitalización o muerte por covid-19. Es posible que esta reducción del riesgo será más beneficiosa para los pacientes con varios factores de riesgo para padecer la enfermedad grave. El tratamiento se debe comenzar durante los cinco días posteriores a la aparición de los síntomas, y se deben gestionar cuidadosamente las probables y numerosas interacciones farmacológicas. A comienzos de febrero de 2022, aún no se ha estudiado su eficacia contra la infección por la variante ómicron.

Este artículo se publicó originalmente en francés el 28 de enero de 2022 en L'Application *Prescrire*. Se actualizó utilizando nuestro escrutinio prospectivo continuo de la literatura, hasta el 7 de febrero de 2022, y se ha añadido el RCP europeo a las referencias (ref. 14). Esta revisión se preparó utilizando la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de

la elección de documentos y su análisis, y varios controles de calidad.

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

Revisión de la literatura actualizada al 7 de febrero de 2022

1. Prescrire Editorial Staff "Casirivimab + imdevimab (Ronapreve^o) in early covid 19" *Prescrire Int* 2022; 31 (237): 125.
2. Prescrire Rédaction "Dans l'actualité - Variant Omicron du Sars-CoV-2: début 2022, moins de formes graves qu'avec le variant Delta mais une efficacité vaccinale plus faible" 4 January 2022.
3. Prescrire Rédaction "Dans l'actualité - Sotrovimab (Xevudy^o) et covid-19: moins d'hospitalisations chez des patients à risque modéré de forme grave et non vaccinés" 3 February 2022.
4. Prescrire Editorial Staff "News update - Molnupiravir in early covid-19 without signs of severe illness: value uncertain, including in unvaccinated patients at risk of severe disease" *Prescrire Int* 2022; 31 (235): 65-67.
5. EMA "Public assessment report. Procedure under article 5(3) of regulation (EC) No 726/2004. Paxlovid. EMEA/H/A-5(3)/1513" 16 December 2021: 131 pages.
6. EMA "Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorised product Paxlovid (PF-07321332 150 mg and ritonavir 100 mg) available for use" 22 December 2021: 29 pages.
7. EMA "COVID-19: EMA recommends conditional marketing authorisation for Paxlovid" News 27 January 2022.
8. FDA - CDER "Emergency use authorization (EUA) for Paxlovid (nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets) review" 22 December 2021: 78 pages.
9. Pfizer Canada "Product Monograph-Paxlovid" 17 January 2022: 54 pages.
10. Vangeel L et al. "Remdesivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern" *Antiviral Res*; 24 January 2022: 4 pages.
11. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs de la protéase du HIV" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
12. FDA "Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid" December 2021: 29 pages.
13. Prescrire Rédaction "Dans l'actualité - Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid^o) et gestion des interactions médicamenteuses: quelques principes" 9 February 2022.
14. European Commission "SPC-Paxlovid" 28 January 2022: 27 pages.
15. "EPIC-HR: study of oral PF-07321332/ritonavir compared with placebo in nonhospitalized high risk adults with COVID-19 NCT04960202" *clinicaltrials.gov* accessed 19 January 2022: 6 pages.
16. "Paxlovid for treatment of COVID-19" *Med Lett Drugs Ther* 2022; 64 (1642): 9.

Uso de nirmatrelvir y su impacto en el Covid-19 grave durante el aumento de Omicron

(*Nirmatrelvir use and severe Covid-19 outcomes during the omicron surge*)

R. Arbel, S. Wolff, Y. Sagy, M. Hoshen, et al

N Engl J Med. 1 de septiembre de 2022; 387 (9): 790-79. doi: 10.1056/NEJMoa2204919

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2204919>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: pandemia, covid grave, tratamiento covid, inhibidor de proteasa de administración oral

Resumen

Antecedentes. Nirmatrelvir, el inhibidor de proteasa de administración oral ha demostrado ser bastante eficaz en pacientes de alto riesgo, no vacunados e infectados con la variante B.1.617.2 (delta) del síndrome respiratorio agudo grave

por coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Los datos sobre la eficacia de nirmatrelvir en la prevención de la enfermedad grave por coronavirus 2019 (Covid-19) de la variante B.1.1.529 (omicron) son limitados.

Métodos. Obtuvimos datos de todos los beneficiarios de Clalit Health Services que tenían 40 años de edad o más al comienzo del período de estudio, y se evaluó si eran elegibles para recibir

terapia con nirmatrelvir durante el aumento de la variante omicron. Se utilizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con covariables dependientes del tiempo para estimar la asociación del tratamiento con nirmatrelvir con la hospitalización y muerte por Covid-19, ajustado por factores sociodemográficos, problemas coexistentes y estado de inmunidad al SARS-CoV-2.

Resultados. Un total de 109.254 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 3.902 (4 %) recibieron nirmatrelvir durante el período de estudio. Entre los pacientes de 65 años o más, la tasa de hospitalización por covid-19 fue de 14,7 casos por 100.000 días-persona entre los pacientes tratados, en comparación con 58,9 casos por 100.000 días-persona entre los pacientes no tratados (cociente de riesgo ajustado, 0,27; 95 % intervalo de confianza [IC] 0,15 a 0,49). El cociente de riesgo ajustado de muerte por covid-19 fue de 0,21 (IC del 95 %, 0,05 a 0,82). Entre los pacientes de 40 a 64 años, la tasa de

hospitalización por covid-19 fue de 15,2 casos por 100 000 días-persona entre los pacientes tratados y de 15,8 casos por 100 000 días-persona entre los pacientes no tratados (razón de riesgo ajustada, 0,74; IC del 95 %: 0,35 a 1,58). El cociente de riesgo ajustado de muerte por Covid-19 fue de 1,32 (IC del 95 %, 0,16 a 10,75).

Conclusiones. Entre los pacientes de 65 años o más, las tasas de hospitalización y muerte por covid-19 fueron significativamente más bajas entre los que recibieron nirmatrelvir que entre los que no. No se encontró evidencia de beneficio en los adultos más jóvenes.

Nota de Salud y Fármacos: los resultados de este estudio sugieren que en EE UU se podría haber sobreutilizado el Paxlovid en pacientes sin posibilidad de beneficiarse del mismo. Otros estudios han demostrado que el Paxlovid aporta menos beneficios a los que han recibido una vacuna para el covid 19.

Ventas de los anticuerpos para tratar el covid-19 de Lily y Regeneron que ha prohibido la FDA

Salud y Fármacos, 11 de noviembre de 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: anticuerpos monoclonales, bamlanivimab-etesevimab, casirivimab-imdevimab, tratamiento covid, pandemia

Los anticuerpos monoclonales han demostrado tener una eficacia limitada para tratar la variante ómicron del covid-19, por lo que el 24 de enero de 2022 la FDA prohibió el uso de dos terapias: los anticuerpos monoclonales (mAb) bamlanivimab-etesevimab de Eli Lilly y casirivimab-imdevimab de Regeneron.

Según un estudio publicado en JAMA Network, las ventas de estas terapias alcanzaron su máximo en la semana del 22 de diciembre de 2021, cuando se vendieron un total de 91.036 dosis de estos dos anticuerpos monoclonales [1]. Sin embargo, a pesar de la prohibición de la FDA se siguieron vendiendo en menores cantidades por lo menos hasta que se terminó el estudio publicado en JAMA Network el 29 de junio del 2022.

Solo en los primeros meses del 2022 se administraron más de 158.000 dosis de los dos anticuerpos. Si se tiene en cuenta que el programa de salud para los jubilados (Medicare) ha pagado entre US\$450 y US\$750 por dosis de estos anticuerpos, el gasto total en los mAb prohibidos está por encima de los US\$71 millones (ibid).

Los autores del artículo publicado en JAMA explican la elevada venta de estos anticuerpos prohibidos, en parte, por las recomendaciones contradictorias del gobierno, y que los

hospitales no se enteraron de la prohibición. Los autores señalan que "aunque las advertencias de la FDA indicaron claramente que estos mAbs ya no estaban autorizados para ese uso", no revocó por completo las autorizaciones de emergencia de los medicamentos "debido a la posibilidad de que futuras variantes de covid-19 pudieran ser susceptibles". Esto podría causar una "interpretación errónea" por parte de los profesionales de la salud.

El estudio publicado en JAMA se realizó entre el 27 de octubre de 2021 y el 29 de junio de 2022, y recabó datos del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU y de hospitales estatales. Todos los hospitales y sistemas de salud de EE. UU. deben informar la cantidad de tratamientos de mAb terapéuticos administrados durante la semana previa, así como la cantidad disponible actualmente, explicaron los autores del estudio.

Referencia

1. Timothy S. Anderson, Ashley O'Donoghue, Oren Mechanic et al. Administration of Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies After US Food and Drug Administration Deauthorization *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2228997. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.28997 <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2795735>

Sotrovimab (Xevudy) para la covid-19

Rev Prescrire 2022; 31 (239): 184

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: covid, pandemia, antiviral, anticupero monoclonal

Entre 2020 y 2021, se ejecutó un ensayo clínico aleatorizado que comparó a *sotrovimab* con un placebo. Incluyó a 1057 pacientes con covid-19 sintomática de leve a moderada que tenían al menos un factor de riesgo para padecer la enfermedad grave y

que no habían sido vacunados. Según los resultados de este ensayo clínico, la eficacia clínica del *sotrovimab* para reducir el riesgo de hospitalización parece ser similar al de la combinación de *nirmatrelvir* + *ritonavir*, pero, como se basó en una comparación indirecta, la calidad de la evidencia es baja. El

sotrovimab conlleva un riesgo de reacciones relacionadas con la infusión y de reacciones de hipersensibilidad raras, a veces graves. En la práctica, el *sotrovimab* es una opción que se puede ofrecer a los pacientes con covid-19 sintomática que no se han vacunado y que están en riesgo de padecer la enfermedad grave. Se deben tener en cuenta algunos factores al decidir entre el *sotrovimab* o la combinación de *nirmatrelvir* + *ritonavir*, incluyendo su eficacia contra las variantes del SARS-CoV-2 que estén en circulación, sus perfiles de efectos adversos diferentes, las interacciones farmacológicas del *nirmatrelvir* + *ritonavir* y sus vías de administración (*sotrovimab* se administra mediante infusión y solo en un hospital; el tratamiento con *nirmatrelvir* + *ritonavir* es por vía oral durante cinco días).

XEVUDY - *sotrovimab* solución para infusión intravenosa

• **500 mg** de *sotrovimab* en 8 ml de solución

GlaxoSmithKline

■ **Antiviral; anticuerpo monoclonal dirigido a la proteína de punta del SARS-CoV-2**

■ **Indicación:** “*enfermedad por coronavirus 2019*” en adultos y adolescentes mayores de 12 años y que pesen al menos 40 kilos “*que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresar a covid-19 grave*”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** “*una única perfusión diluida de 500 mg por vía intravenosa*” dentro de los cinco días después del inicio de los síntomas.

■ **Condiciones de conservación:** “*Conservar en nevera (2°C a 8°C)*”.

Ensayo aleatorizado de metformina, ivermectina y fluvoxamina para trata la covid-19

(*Randomized trial of metformin, ivermectin, and fluvoxamine for Covid-19*)

Carolyn T. Bramante, Jared D. Huling, Christopher J. Tignanelli, et al.

N Engl J Med 2022, agosto;387:599-610 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201662>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: covid, tratamiento covid, pandemia, hipoxemia

Antecedente. El tratamiento temprano para prevenir la enfermedad grave por coronavirus 2019 (covid-19) es un componente importante de la respuesta integral a la pandemia por síndrome respiratorio agudo debido al coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Métodos. En este ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, utilizamos un diseño factorial de 2 por 3 para probar la eficacia de tres medicamentos existentes (metformina, ivermectina y fluvoxamina) para prevenir la infección grave por SARS-CoV-2 en adultos no hospitalizados que se habían inscrito dentro de los 3 días posteriores a un diagnóstico confirmado de infección y menos de 7 días después del inicio de los síntomas. Los pacientes tenían entre 30 y 85 años, y todos tenían sobrepeso u obesidad. Se utilizó un criterio principal de valoración compuesto por la hipoxemia (≤ 93 % de saturación de oxígeno en la oximetría domiciliaria), la visita al servicio de urgencias, la hospitalización o la muerte. Todos los análisis utilizaron controles que se habían sometido a una aleatorización simultánea y se ajustaron según haber recibido la vacuna contra el SARS-CoV-2 y otros medicamentos.

Resultados. Se aleatorizaron un total de 1.431 pacientes; de estos, 1.323 se incluyeron en el análisis primario. La mediana de edad de los pacientes fue de 46 años; el 56% eran mujeres (6% de las cuales estaban embarazadas) y el 52% habían sido vacunados. La razón de probabilidades ajustada para un evento primario fue de 0,84 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,66 a 1,09; P = 0,19) con el uso de metformina, 1,05 (IC del 95 %, 0,76 a 1,45; P = 0,78) con ivermectina y 0,94 (IC del 95 %, 0,66 a 1,36; P = 0,75) con fluvoxamina. En el análisis secundario preespecificado, la razón de probabilidad ajustada de visitas a la sala de urgencias, hospitalización o la muerte fue de 0,58 (IC del 95 %, 0,35 a 0,94) con la metformina, 1,39 (IC del 95 %, 0,72 a 2,69) con ivermectina y 1,17 (IC del 95 %, 0,57 a 2,40) con fluvoxamina. La razón de probabilidad ajustada de hospitalización o muerte fue de 0,47 (IC 95 %, 0,20 a 1,11) con metformina, 0,73 (IC 95 %, 0,19 a 2,77) con ivermectina y 1,11 (IC 95 %, 0,33 a 3,76) con fluvoxamina.

Conclusiones. Ninguno de los tres medicamentos que se evaluaron evitó la ocurrencia de hipoxemia, una visita al departamento de emergencia, hospitalización o muerte asociada con covid-19.

(Financiado por Parsemus Foundation y otros; número COVID-OUT ClinicalTrials.gov, NCT04510194).

La OMS advierte con firmeza que no se usen dos tratamientos para la covid

(WHO 'strongly advises against' use of two COVID treatments)

Natalie Grover

Reuters, 15 de septiembre de 2022

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/who-strongly-advises-against-use-two-covid-treatments-2022-09-15/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: sotrovimab, casirivimab, imdevimab, pandemia, tratamiento covid,

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ya no recomienda dos terapias a base de anticuerpos contra la covid-19, debido a que Omicron y sus últimas variantes probablemente las han dejado obsoletas.

Las dos terapias, que están diseñadas para unirse a la proteína de espiga del SARS-CoV-2 y neutralizar la capacidad del virus para infectar células, estuvieron entre las primeras medicinas que se desarrollaron al principio de la pandemia.

Desde entonces, el virus ha evolucionado, y la evidencia que se va acumulando de las pruebas de laboratorio sugiere que las dos terapias, sotrovimab y casirivimab-imdevimab, tienen una actividad clínica limitada contra las últimas iteraciones del virus. Como resultado, también han caído en desgracia con la FDA.

El jueves, los expertos de la OMS dijeron que desaconsejaban encarecidamente el uso de las dos terapias en pacientes con covid-19, revirtiendo las recomendaciones condicionales previas que las respaldaban, como parte de un conjunto de recomendaciones publicadas en el *British Medical Journal*.

El sotrovimab, de GSK (GSK.L) y su socio Vir Biotechnology (VIR.O), que generó miles de millones en ventas y se convirtió en uno de los productos más vendidos de la farmacéutica británica el año pasado, fue retirado del mercado estadounidense por la FDA en abril.

Penny Ward, profesora invitada de medicina farmacológica en el King's College de Londres dijo que dado que EE UU había comenzado a cuestionar en febrero la eficacia clínica de sotrovimab contra Omicron, la OMS se está dando cuenta un poco tarde, y añadió: "Ahora que la OMS ha emitido esta recomendación, será interesante ver cuántos otros países siguen su recomendación".

El cóctel de anticuerpos casirivimab-imdevimab de Regeneron y su socio (Roche) también generó miles de millones en ventas y el año pasado fue uno de los productos más vendidos del fabricante de medicamentos de EE UU.

En enero, la FDA revisó su posición sobre este tratamiento y ha limitado su uso a un grupo más pequeño de pacientes, citando que ha disminuido su eficacia contra la variante Omicron. En la Unión Europea, la EMA sigue recomendando el uso de ambas terapias.

Otra terapia covid que surgió al inicio de la pandemia fue el remdesivir, el antiviral de Gilead (GILD.O). La OMS amplió la recomendación condicional para el fármaco y advirtió que se puede usar en pacientes con covid grave y en pacientes con covid no grave con mayor riesgo de hospitalización.

Hay un puñado de terapias covid que siguen siendo útiles en la lucha contra el virus y otras en desarrollo que se espera que también beneficien a los pacientes.

Basile: Comités de expertos covid-19 tenían vínculos con farmacéuticas en América Latina

Xilena Pinedo

Ojo Público, agosto 2022

<https://ojo-publico.com/3618/muchos-comites-de-expertos-covid-19-tenian-nexos-con-farmaceuticas>

Durante los últimos diez años, el epidemiólogo y científico social Gonzalo Basile ha investigado la desigualdad en el acceso al sistema de salud en América Latina y el Caribe. En esta entrevista, el especialista argentino analiza los aciertos y desaciertos en las respuestas de la región a la covid-19, además de la participación de la industria farmacéutica y las empresas privadas en las decisiones de salud pública. Ojo Público lo entrevistó, la entrevista completa está disponible en el enlace que aparece en el encabezado, abajo reproducimos la información sobre los comités de expertos que gestionaron la pandemia.

En 2021, participó de una investigación sobre la creación de comités de expertos como parte de la respuesta de los Estados latinoamericanos y caribeños a la pandemia, ¿cuáles fueron los principales hallazgos sobre estos grupos?

Lo interesante de esta crisis de la covid-19 es cómo aparece un lenguaje, una gramática y una acción sanitaria muy vinculada a esta especie de gobierno de los expertos. Nosotros [los

investigadores de Clacso] revisamos 15 comités de expertos de crisis de Sars-cov-2* y encontramos dos cuestiones particulares. La primera es que en la mayoría de estos comités de la región latinoamericana y del Caribe encontramos una sobreabundancia de representación de especialistas clínicos asistenciales: virólogos, infectólogos o neumólogos. Todas estas especialidades clínicas podían tener importancia para el diagnóstico y tratamiento clínico hospitalario asistencial, pero estaban en las decisiones de salud pública y de epidemiología colectiva.

Lo segundo es que, cuando uno empezaba a rastrear qué vinculaciones tenían estos especialistas clínicos biomédicos, hallamos que casi el 50% de ellos tenían relaciones orgánicas con el complejo médico industrial farmacéutico. Es decir, en su servicio de salud o en sus estudios epidemiológicos clínicos habían estado financiados por estudios farmacéuticos de multinacionales de todo tipo, por el sector privado, o por financieras del campo de la salud. Y esos expertos, algunos [de

ellos] incluso estuvieron en la propia dirección de los comités de crisis, estaban tomando decisiones sobre la salud colectiva y la salud pública, y gobernando los bienes públicos, colectivos y comunes de los sistemas de salud.

Ese vínculo entre los grupos de expertos con la industria farmacéutica, ¿de qué manera afecta las decisiones de salud pública en un contexto de emergencia como el que vivimos?

Es absolutamente válido que uno tenga una especialidad clínica y trabaje para la industria farmacéutica, para hacer estudios clínicos de la industria, o estudios en sus propios servicios de salud. Ahora, el problema es que ese personaje después esté tomando decisiones colectivas, comunes y públicas. Estos expertos, junto con organismos internacionales, no solamente construyeron un lenguaje de la epidemia con intervenciones experimentales, sino que, sobre todo, representaron intereses económicos, ideológicos y prácticos de la biomedicina privada que ellos mismos representaban en su forma de hacer medicina y de hacer salud pública, y eso quedó invisibilizado en el gobierno de estos comités de crisis o comités de expertos.

En sus artículos detalla que esa dinámica, además de al interior de los países, se dio en la Organización Mundial de la Salud. ¿De qué manera la participación de la industria farmacéutica se refleja en las reuniones de los comités de expertos de esta entidad?

Cuando uno va a mirar el programa de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud, se encuentra con que está financiado en un 60% por la industria farmacéutica. El propio [Germán Velásquez](#), un salubrista colombiano que integraba el programa de medicamentos salió a denunciar, después de la crisis de la epidemia de la influenza H1N1 de 2009, cómo la industria farmacéutica colonizaba los comités de expertos de una pandemia como fue el H1N1.

Al colonizar quiere decir que, al financiar esos comités de expertos, la industria farmacéutica garantizaba que sus intereses estuvieran en la propia dinámica de la toma de decisiones. Entonces, Germán Velásquez muestra cómo Gilead Sciences, el laboratorio que tenía la patente del tamiflu, un medicamento que se recomendó en ese momento para el tratamiento del AH1N1, tenía especialistas en el propio Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud.

La respuesta al covid en América Latina

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: CIMLAC, antibióticos, tests serológicos, kits covid, aprobación para uso en emergencia, pandemia

La red CIMLAC dedicó un número monográfico a describir los problemas con la gestión de la pandemia en América Latina. Se describen los diferentes kits covid que se han utilizado en la región, y se hace una revisión del uso de antibióticos para tratar esa dolencia. El índice de artículos en el que sigue

- Uso de antibióticos durante la pandemia por Covid-19

- Test serológicos rápidos y la efectividad de vacunas contra Covid-19
- Kit de medicamentos para el Covid-19 en América Latina
- Aprobación de emergencia de vacunas contra el SARS-CoV-2
- CIM Yucatán: actividades educativas en personas con diabetes.

Ver todos estos artículos en: Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe. Red CIMLAC Informa. 2022 abril; Año IX;(12):1-18. Disponible en: www.redcimlac.org

Prescripción por profesionales no médicos durante la pandemia de covid-19 en Colombia: un estudio transversal

(Prescription for COVID-19 by non-medical professionals during the pandemic in Colombia: a cross-sectional study)

Maria Jose Nino-Orrego, Daniela Baracaldo-Santamaría, Carlos-Alberto Calderon-Ospina et al

Therapeutic Advances in Drug Safety 2022;13 <https://doi.org/10.1177/20420986221101964>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: covid-19, automedicación, farmacias, prescripción no médica, azitromicina, ivermectina

Antecedentes: La pandemia de covid-19 ha provocado un aumento de la automedicación (AM). La difusión de información engañosa ha sido un problema grande durante la pandemia, por lo que algunas farmacias recomiendan fármacos como la ivermectina, la azitromicina y la hidroxiclороquina que no son útiles para prevenir o tratar la covid-19 y que podrían exponer a los pacientes a reacciones adversas a los medicamentos (RAM) innecesarias, interacciones medicamentosas (IAD), enmascaramiento de la enfermedad y resistencia a los antibióticos.

Justificación: El uso de los medicamentos que se promocionan para la covid-19 puede tener consecuencias, y la gente debe

conocer los usos aprobados, las posibles contraindicaciones y las RAM. El objetivo de este estudio fue conocer las terapias farmacológicas, incluyendo los productos naturales y los medicamentos homeopáticos, que han ofrecido los establecimientos farmacéuticos colombianos para la prevención y el tratamiento de la covid-19, así como la información que proporcionaron sobre el uso seguro del producto.

Métodos: Se realizó un estudio observacional y transversal de compras misteriosas para determinar las alternativas farmacéuticas para el manejo de la covid-19 que ofrecieron los establecimientos farmacéuticos (droguerías, farmacias, farmacias homeopáticas y tiendas de suplementos nutricionales) de Colombia, así como la información relacionada con el uso seguro del producto. El estudio incluyó 482 establecimientos farmacéuticos ubicados en 16 departamentos colombianos. La

recolección de datos se realizó a través de llamadas telefónicas a cada uno de los establecimientos siguiendo un protocolo de entrevista, simulando ser un paciente con síntomas relacionados con la covid-19.

Resultados: El 57,3% (276) de los establecimientos recomendaron un producto para tratar la infección por covid-19, el 66,6% (321) preguntaron si la persona que llamaba tenía síntomas de covid-19 y cuáles eran, y el 44,2% (213) sugirieron la realización de una prueba de covid-19. De los 59 medicamentos sugeridos por las farmacias, los más recomendados fueron la azitromicina, la ivermectina, el paracetamol, el ibuprofeno y el ASA (aspirina). Entre los establecimientos que recomendaron un producto, el 85,5% (236) indicaron la dosis y el 14,5% (40) de los establecimientos ofreció información sobre los efectos adversos más frecuentes de esa sustancia. Un 9,4% (26) de los establecimientos informaron posibles interacciones de los medicamentos y sustancias recomendadas con alimentos, bebidas o suplementos.

Conclusión: Los establecimientos farmacéuticos de Colombia parecen haber contribuido significativamente a la automedicación para la covid-19 durante la pandemia. Este

comportamiento es inapropiado, ya que las formas leves de la enfermedad no tienen un tratamiento específico.

Nota de Salud y Fármacos: Juan Camilo Gutiérrez, en una reseña del artículo dice: Los autores son un grupo de nueve investigadores y académicos pertenecientes a la Universidad del Rosario, la Universidad Minuto de Dios y la Asociación Colombiana de Farmacovigilancia. Estudios como el aquí reseñado ponen de manifiesto la manera como, desde algunos establecimientos, se pueden favorecer prácticas peligrosas como la automedicación frente al COVID-19, esto no sólo debido a una falta de efectividad de los tratamientos sugeridos, sino también al riesgo adicional que representan las reacciones adversas de estos productos.

En ese sentido, este trabajo es una contribución valiosa para el fortalecimiento del uso racional de medicamentos para COVID-19 en Colombia, señalando la necesidad de fortalecer la manera como se aborda esta enfermedad desde los establecimientos farmacéuticos minoristas, así como el tipo de información que se brinda al paciente para orientar decisiones más acertadas en materia sanitaria.

Se cuestiona que en EE UU se promueva la vacunación doble con la vacuna de la gripe y un refuerzo de la vacuna covid Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: vacunas, vacuna de la gripe, vacuna covid, cuando administrar vacuna de la gripe, brote gripal, pérdida de inmunidad, covid, pandemia, CDC, FDA, politización respuesta a pandemia

Helen Branswell publicó una nota en Statnews criticando que el gobierno estadounidense, preocupado porque haya una nueva ola de covid en otoño, promueve la vacunación simultánea con los refuerzos bivalentes actualizados para el covid y la vacuna de la gripe. El problema, dice el artículo que resumimos a continuación [1] es que es pronto para vacunarse contra la gripe.

La protección que generan las vacunas contra la gripe desaparece con bastante rapidez, y si se administra la vacuna a principios de septiembre y la temporada de gripe no alcanza su punto álgido hasta febrero o incluso marzo, la vacuna podría no proteger adecuadamente. Florian Krammer, experto en gripe de la Escuela de Medicina Mount Sinai de Nueva York dijo a Stat "Entiendo por qué se promueve, pero desde el punto de vista inmunológico no tiene mucho sentido".

El Centro de Estudio de Vacunas de Kaiser Permanente y de la Escuela de Salud Pública de Harvard estimaron que la eficacia de la vacuna disminuía alrededor de un 18% por cada período de 28 días después de la vacunación; y según un estudio de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) la protección de la vacuna contra una gripe lo suficientemente grave como para requerir hospitalización disminuye entre un 8% y un 9% por mes después de la vacunación. En los adultos mayores, que son más propensos a enfermarse gravemente de gripe, el descenso se produjo a un ritmo de entre el 10% y el 11% al mes. Una de las autoras de este estudio, Emily Martin, de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Michigan, "Tienes unos cuatro meses de protección bastante sólida".

Los expertos aconsejan que se espere al menos hasta finales de octubre o principios de noviembre, a no ser que la ola de casos empiece antes de lo habitual. Algunos no se vacunan hasta que se enteran de que hay casos de gripe por el alrededor. Sin embargo, la página web del CDC dice que "lo ideal es que todo el mundo se vacune a finales de octubre".

Algunos consideran que expresión "todo el mundo" no es acertada porque es mejor recibir la vacuna en el momento oportuno, tal como hemos mencionado antes. En cambio, otros piensan que vacunar a toda la población en un período de tiempo limitado es una tarea complicada y están de acuerdo con el acercamiento de los CDC, pues si se administran las dos vacunas simultáneamente, es más fácil que la gente decida vacunarse – aún a expensas que una de las intervenciones sea más efectiva que la otra.

Estos últimos opinan que las autoridades de salud tienen que promover lo que funciona mejor para el colectivo, no para cada individuo. Hay que lograr un equilibrio entre no perder oportunidades para administrar las vacunas, y optimizar el momento en que se administran, pero es difícil porque el inicio de la temporada de la gripe es muy variable.

Saber cuándo la gripe va a golpear, qué subtipo será el dominante, si la temporada será dura o suave- es aún más difícil en la era de las pandemias. En una entrevista reciente con Bloomberg News, Fauci advirtió que el país podría enfrentarse a una "temporada de gripe bastante mala". Los expertos en gripe creen que eso es posible, pero no está garantizado.

Referencia

1. Branswell H. Push to double up on Covid booster and flu shot may have a downside, experts caution. Statnews, Sept. 9, 2022

<https://www.statnews.com/2022/09/09/doubling-up-on-covid-booster-flu-shot-may-have-downside/>

¿Por qué el covid generó un aumento en la resistencia de las superbacterias?

Infobae, 17 de agosto de 2022

<https://www.infobae.com/america/ciencia-america/2022/08/17/por-que-el-covid-genero-un-aumento-en-la-resistencia-de-las-superbacterias/>

El problema de salud pública de la resistencia a los antimicrobianos que tienen las superbacterias era preocupante, pero luego del covid-19, lo es aún más para la comunidad científica. Es que las infecciones hospitalarias han aumentado al menos un 15% solo en el primer año de la pandemia, según un nuevo informe de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de EE UU.

El dato de este incremento coincide con lo que pasa en Argentina, que durante el primer año de la pandemia se produjo un aumento del 30% en el número de bacterias resistentes en los hospitales, según informó a Infobae la organización sin fines de lucro Investigación en Resistencia Antibiótica (INVERA), que nuclea a especialistas en infectología y bioquímica.

Cada año, alrededor de tres millones de personas en EE UU se infectan con gérmenes, como bacterias y hongos, que han desarrollado resistencia a los medicamentos diseñados para matarlos. Unas 50.000 personas mueren a causa de estas amenazas, a menudo adquiridas en los mismos centros de salud diseñados para tratarlas. Para 2050, predicen algunos científicos, podría haber más muertes por resistencia a los antibióticos que por cáncer.

En tanto, en Argentina el problema de la resistencia a los antimicrobianos, como los antibióticos, se agravó con la pandemia. “El problema hace que los pacientes pueden adquirir infecciones con bacterias resistentes que tienen un riesgo de mortalidad diez veces más alto en comparación con un infarto”, advirtió en diálogo con Infobae el médico infectólogo Francisco Nacinovich, director de INVERA.

Corrie Detweiler, profesora de biología molecular, celular y del desarrollo en CU Boulder (EE UU), ha pasado su carrera tratando de desarrollar soluciones para lo que algunos llaman “la pandemia en la sombra” de la resistencia a los antimicrobianos.

“Los antibióticos modernos se descubrieron en 1928, junto con la penicilina, pero no fue hasta la Segunda Guerra Mundial que comenzaron a fabricarse en grandes cantidades en los EE UU para tratar a los soldados. Eso demostró su verdadero potencial: sobrevivieron muchas personas que habrían muerto a causa de infecciones por heridas de batalla. Desde entonces, han tenido un impacto masivo. Han ayudado a las personas a sobrevivir a cosas básicas como el parto o caerse en el patio de recreo o someterse a una cirugía menor. Antes de los antibióticos, las personas solían morir de manera rutinaria a causa de esas cosas y, a medida que dejen de funcionar, tales actividades se volverán mucho más riesgosas. Es posible que se piense más antes de que le reemplacen la cadera. Cuando tu amiga dé a luz, es posible que te preocupe no volver a verla con vida. Corremos el riesgo de volver a un período de hace 100 años cuando incluso una

infección menor podría significar la muerte”, describió la científica.

Según explica la experta, “una superbacteria es una bacteria u hongo que es resistente a los antimicrobianos clínicos. Son cada vez más comunes. En este momento, por ejemplo, el porcentaje de aislamientos clínicos de Enterobacteriales (que incluye cosas como Salmonella y E. coli) que se sabe que son resistentes es de alrededor del 35%. Por lo tanto, si ingresa en un hospital y contrae una infección como esta, tiene aproximadamente una posibilidad entre tres de ser intratable o poco tratable”.

La especialista indicó que se ha avanzado mucho, en particular en las infecciones adquiridas en hospitales, sobre la base de una mejor comprensión del problema y mejores pautas sobre cuándo usar antibióticos. “Entre 2012 y 2017, por ejemplo, las muertes por resistencia a los antimicrobianos cayeron un 18% en general y casi un 30% en los hospitales. Todo eso se vino abajo durante el covid”.

¿Cómo se generó un repunte el covid?

“No sabíamos cómo tratar el covid y, comprensiblemente, había bastante caos en el sistema médico. La gente estaba usando más antibióticos, a menudo de manera inapropiada. Alrededor del 80% de los pacientes con covid recibieron antibióticos. A las personas se les administraron profilácticamente, antes de saber si tenían una infección bacteriana pulmonar. Eso no quiere decir que ninguno de los pacientes los necesitara. Algunos lo hicieron. Pero cuanto más antibióticos usa más se seleccionan las bacterias que generaran resistencia. Y así es como eventualmente obtienes una superbacteria”, afirmó Detweiler.

Y agregó: “Cuando uno toma un antibiótico que no necesita, esencialmente está ejerciendo presión sobre otros microbios en su cuerpo para que se fortalezcan. Eso podría enfermarlo más tarde o enfermar a alguien en su hogar. También está seleccionando bacterias resistentes que evacua al sistema de agua y que potencialmente pueden propagar la resistencia a los antibióticos. Y luego también hay un componente más egoísta, que es que los antibióticos eliminan la microbiota: las bacterias beneficiosas que todos tenemos dentro de nuestras fosas nasales y nuestro tracto gastrointestinal para mantenernos saludables. Eso te hace más vulnerable a la enfermedad”.

Para el infectólogo Hugo Pizzi, esto se trata de un problema de la era antibiótica. “El uso inadecuado en tiempo y forma de los antibióticos hizo que las bacterias sean resistentes a numerosos antibióticos de amplio espectro que no se usaron adecuadamente. Además existe automedicación y prescripción por personas carentes de idoneidad”, precisó el doctor Pizzi. “En cuanto al covid, nadie debe olvidar que estábamos ante un enemigo

desconocido y con gran capacidad destructiva”, agregó el experto.

“Durante los primeros meses de la pandemia en 2020, se les indicaba antibióticos a los pacientes con el coronavirus. Sin embargo, no correspondía aplicar antibióticos que son útiles para infecciones por bacterias. Ese factor contribuyó al aumento de la resistencia a los antimicrobianos”, precisó Inés Staneloni, que forma parte de INVERA y es jefa del comité de control de infecciones del Hospital Italiano de Buenos Aires. Además, “se registró un aumento de las infecciones intrahospitalarias durante la pandemia que llevó a que crezca el consumo de antimicrobianos”.

Pese a la gravedad del problema de las superbacterias en la Argentina, los expertos afirman que hay mucho por hacer: cada persona tiene su cuota de responsabilidad. Las personas en sus casas pueden ayudar a enfrentar el problema cuando se sienten enfermas o cuando van a los consultorios o a los hospitales. También el personal de la salud, las autoridades sanitarias de todo el país, el sector veterinario y agropecuario, y hasta los legisladores del Congreso Nacional tienen tareas pendientes.

La doctora Detweiler afirmó que para cambiar esta peligrosa tendencia “debemos volver a esta idea de administración en los hospitales: administrar antibióticos solo cuando existe una

necesidad clara. Estábamos haciendo lo correcto. Y luego vino algo terrible y lo arruinó, y demostró que lo que estábamos haciendo estaba funcionando bien. Eso es bueno. En segundo lugar, necesitamos descubrir y desarrollar nuevas clases de antibióticos. La última vez que una nueva clase de antibióticos salió al mercado fue en 1984. El problema fundamental es que no son rentables de desarrollar, en comparación con, por ejemplo, un medicamento contra el cáncer. Puedes ir a la farmacia y comprar amoxicilina por US\$8. Necesitamos programas que recompensen a los laboratorios académicos y de la industria como el nuestro por realizar las primeras investigaciones”.

“Los antibióticos son herramientas que se desarrollaron a partir de la investigación científica y que han contribuido a aumentar la expectativa de vida junto con las vacunas y el agua potable. Pero no son fármacos mágicos y hay que tenerles respeto. Solo deben ser administradas cuando está justificado y hay que usarlas bien. Además, otra recomendación importante es tener al día las vacunas como las que previenen neumonías y gripe”, concluyó el doctor Nacinovich.

Puede acceder al informe “U.S. Impact on antimicrobial resistance” de los CDC (en inglés) en el siguiente enlace: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/covid19-impact-report-508.pdf>

Los expertos describen las lecciones que el covid-19 a aportado sobre la gestión de los antibióticos

(Experts lay out antibiotic stewardship lessons from COVID-19)

CIDRAP, 19 de septiembre de 2022

<https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2022/09/experts-lay-out-antibiotic-stewardship-lessons-covid-19>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: uso excesivo de antibióticos, uso preventivo de antibióticos, pandemia, covid, coinfección bacteriana

Un grupo de expertos de la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) publicó la semana pasada una declaración sobre las formas de mejorar el uso y la administración de los antibióticos durante las pandemias y brotes de enfermedades infecciosas.

La declaración [1], publicada en *Infection Control & Hospital Epidemiology*, aborda el uso inadecuado y generalizado de antibióticos durante la pandemia de covid-19. El punto álgido del uso innecesario de antibióticos ocurrió durante las primeras fases de la pandemia, cuando los hospitales estaban inundados de pacientes graves, las pruebas de diagnóstico no estaban disponibles o tardaban varios días en devolver los resultados, no había tratamientos disponibles y los profesionales de la salud querían hacer algo para ayudar.

La situación ha mejorado desde entonces, las pruebas son más fiables, los tiempos de respuesta más rápidos y hay pautas de tratamientos que limitan el uso de antibióticos en los pacientes con covid-19. Cuando se prescriben antibióticos de forma empírica por la preocupación por las coinfecciones bacterianas, se discontinúan rápidamente.

Sin embargo, el número de casos en los que se inicia la administración de antibióticos sigue siendo elevado, y se teme

que la prescripción excesiva de antibióticos a los pacientes con covid-19 sea uno de los factores contribuyentes al aumento de las infecciones hospitalarias multirresistentes [2].

Pero la declaración no es tanto una crítica al mal uso de los antibióticos durante la pandemia como un reconocimiento de los retos que plantea la covid-19 y la dificultad que experimentaron los profesionales de la salud para no utilizar antibióticos en un entorno de mayor enfermedad e incertidumbre. También es un intento de establecer guías basadas en la evidencia sobre cómo los sistemas de salud y los programas de gestión de antibióticos (ASP) deben reaccionar durante la próxima emergencia de salud pública producida por una enfermedad respiratoria viral, dice el autor principal.

"Lo que intentamos decir es que hay principios basados en la evidencia que se pueden seguir... y creemos que estos principios se pueden aplicar a la próxima epidemia viral respiratoria", dijo a CIDRAP News la doctora Tamar Barlam, directora de Gestión de Antimicrobianos del Centro Médico de Boston y presidenta del Comité de Administración de Antimicrobianos de la SHEA.

Un "umbral bajo" para el uso de antibióticos

El elevado uso de antibióticos que se observó durante los primeros meses de la pandemia es ciertamente comprensible, afirma Barlam. Los hospitales estaban desbordados de pacientes gravemente enfermos, con una nueva y misteriosa enfermedad respiratoria, y poco se podía hacer por ellos. Los médicos querían

desesperadamente hacer algo por estos pacientes, muchos de los cuales se presentaban con neumonía bacteriana. Además, los medios de comunicación informaron que la azitromicina podría ser eficaz.

Todos estos factores contribuyeron a establecer un "umbral bajo" para la iniciación de tratamiento con antibióticos, escriben Barlam y sus colegas.

"Si recordamos esos inicios, no había vacunas, no había tratamientos. No estaba claro si algunos de los tratamientos podrían ser útiles", dijo. "Y en muchos sentidos, dar un antibiótico es más fácil que tener que pensarlo realmente".

Pero incluso cuando las pruebas empezaron a ser más fiables y los pacientes llegaban con los signos clásicos de covid-19, la prescripción de antibióticos se convirtió en una reacción casi "instintiva", y algunos pacientes recibieron medicamentos de amplio espectro que son más apropiados para las infecciones hospitalarias.

"Tratar a alguien que estaba básicamente sano hasta que contrajo covid como si tuviera una neumonía hospitalaria... no era apropiado", dijo Barlam. "Pero se hacía continuamente".

Otro factor que estaba presente al principio de la pandemia, y que ha seguido impulsando el uso de antibióticos en los pacientes con covid-19, es la preocupación por las coinfecciones bacterianas, especialmente en pacientes de edad avanzada con otras morbilidades. Pero Barlam y sus colegas señalan que los estudios han demostrado que sólo entre el 3,1% y el 5,5% de los pacientes con covid-19 tienen coinfecciones bacterianas.

Para evitar este tipo de uso de antibióticos en futuros brotes respiratorios víricos, la declaración de la SHEA recomienda en primer lugar que los profesionales de la salud limiten la inicio de tratamiento con antibióticos cuando exista una "alta probabilidad antes de hacer la prueba" de que se trate de una infección vírica, incluso en los casos en los que no se disponga de un diagnóstico preciso.

"No hay evidencia de que los antibióticos de rutina sean necesarios para las pandemias virales respiratorias en pacientes que no muestran signos claros de coinfección bacteriana", dice la declaración.

La declaración continúa diciendo que los proveedores de servicios de salud pueden realizar pruebas de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva o las pruebas de

procalcitonina, pero que esos marcadores no se deben utilizar como base para la iniciación de los antibióticos porque pueden no ser indicativos de una infección bacteriana o fúngica.

Barlam y sus colegas reconocen que es importante que los proveedores identifiquen a los pacientes que pueden requerir el inicio de tratamiento con antibióticos -como los que tienen síntomas de neumonía bacteriana u otra coinfección bacteriana- y que hagan un seguimiento con pruebas microbiológicas para confirmar la infección y ajustar la terapia antibiótica en consecuencia. Sin embargo, advierten que no hay que abusar de las pruebas diagnósticas cuando no hay signos de coinfección bacteriana.

El papel de la gestión

Por último, la declaración de la SHEA hace hincapié en el importante papel que pueden desempeñar los programas de gestión de antibióticos en futuros brotes o pandemias, no sólo en lo que respecta a la elaboración de guías de tratamiento y la supervisión del uso adecuado de los antibióticos. Ante la incertidumbre clínica, los programas de gestión de antibióticos también pueden proporcionar asesoría y apoyo a los médicos y, como han hecho durante la pandemia de covid-19, ayudar a evaluar y aplicar otros regímenes de tratamiento.

"La gestión es en realidad parte de una respuesta de emergencia", dijo Barlam.

Barlam sabe que siempre que se produzca un brote vírico o una pandemia, es probable que vuelvan a surgir los problemas observados durante la covid. Pero espera que la declaración establezca claramente los pasos, basados en la evidencia, que los proveedores deben dar para minimizar el uso innecesario de antibióticos en ese caso.

"Creo que sabemos que si hay otro gran brote, vamos a tener que reforzar y reeducar y proporcionar orientación", dijo. "Pero siempre es bueno exponerlo de manera que se use un léxico común con el que se pueda trabajar".

Referencia

1. Barlam, T., Al Mohajer, M., Al-Tawfiq, J., Auguste, A., Cunha, C., Forrest, G., . . . Schaffzin, J. (2022). SHEA statement on antibiotic stewardship in hospitals during public health emergencies. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 1-12. doi:10.1017/ice.2022.19
2. Chris Dall.. CDC report shows rise in resistant infections, deaths in first COVID-19 year. CIDRAP, 13 de julio de 2022 <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2022/07/cdc-report-shows-rise-resistant-infections-deaths-first-covid-19-year>

Entrevista

Entrevista de Jeremy Faust a Paul Offit sobre su voto en contra de los refuerzos covid

(Faust Files: Paul Offit on His Vote Against Bivalent COVID Boosters) Partes 1 y 2,

Emily Hutto

Medpage Today, 2 y 4 de agosto de 2022

https://www.medpagetoday.com/opinion/faustfiles/100026?xid=nl_faust_2022-08-04&eun=g910014d0r

https://www.medpagetoday.com/opinion/faustfiles/100057?xid=nl_faust_2022-08-04&eun=g910014d0r

Traducidas y editadas por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: vacunas covid, vacunas pediátricas covid, vacunar a niños contra el covid, dosis de refuerzo covid, VRBPAC, comité asesor de vacunas, cepa ómicron, anticuerpos neutralizantes, refuerzo covid bivalente, ARNm, Novavax

Jeremy Faust, MD: Hoy nos acompaña el Dr. Pablo Offit. Es miembro del Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados de la FDA, el VRBPAC, que es el comité que analiza y debate públicamente y, en última instancia, vota las recomendaciones relacionadas con la autorización y administración de las vacunas contra el covid-19

Faust: Comencemos hablando de un artículo que escribí en el *New England Journal of Medicine*, 'Refuerzos para de covid-19: ¿a dónde vamos a partir de aquí?' [1] Usted argumentó, esencialmente, que especialmente las vacunas de ARNm fueron diseñadas para hacer algo muy específico, que es prevenir la enfermedad grave y las muertes, y que logran temporalmente lo que todos quieren que hagan, que es disminuir las infecciones.

Me parece que muchas personas sin darse cuenta creen que el refuerzo es casi profilaxis, y creo que, en su opinión, no es una forma sostenible de verlo. ¿Cómo cree que esto va a evolucionar?

Offit: Creo que probablemente se puede pensar que esta confusión empezó en diciembre de 2020. En diciembre de 2020, se le pidió al comité asesor de vacunas de la FDA que considerara las vacunas de Pfizer y Moderna. Se trata de vacunas de dos dosis administradas con 3 o 4 semanas de diferencia, que protegían contra la enfermedad leve, moderada y grave en un 95%. Esas vacunas fueron aproximadamente un 95 % efectivas para prevenir no solo enfermedades graves, sino también enfermedades leves.

Lo que sucedió es que 6 meses después, los CDC realizaron estudios que mostraron que la protección contra enfermedades graves se mantenía, lo cual es bueno, pero la protección contra enfermedades leves se estaba desvaneciendo, como habrás adivinado, porque la protección contra enfermedades leves está principalmente mediada por los anticuerpos neutralizantes que están presentes en el momento de la infección, y son los que se desvanecieron.

Entonces, ¿por qué hubo una protección del 95 % contra las enfermedades leves en diciembre de 2020? Esos fueron estudios de tres meses. Esos participantes acababan de recibir su segunda dosis. Entonces, por lo tanto, se tenía un sentido poco realista de lo que estaba sucediendo. Esa fue la forma en que se manejó, no solo por los medios, sino también por algunos funcionarios de salud pública; funcionarios que utilizaron palabras como

'inmunidad decreciente' o 'infecciones avanzadas' cuando estabas viendo exactamente lo que esperabas ver.

Incluso 1 año después, cuando Mark Tenforde de los CDC realizó estudios, descubrió que la protección contra enfermedades graves se estaba manteniendo en los que habían recibido solo dos dosis.

Entonces llegó Omicron, que era una cepa evadía la inmunidad, y causó enfermedad leve incluso en aquellos que habían sido vacunados. Creo que esto generó mucha confusión y finalmente llevó a recomendar una tercera dosis y luego una cuarta dosis. Y creo que usamos términos como "totalmente vacunados" en comparación con "totalmente vacunados y actualizados", y creo que sería difícil encontrar 10 estadounidenses que estarían de acuerdo en lo que significa estar protegido contra este virus.

Faust: Creo que eso es justo. Ahora, en realidad pienso que la siguiente pregunta quizás no la estoy haciendo en el orden apropiado, pero creo que es importante que la hagamos primero. Como mencioné en la introducción, usted está en el comité, VRBPAC, que analiza lo que se debe hacer a continuación y hace recomendaciones, y votó en contra del refuerzo bivalente. Es decir, el que contiene algo de la cepa anterior y algo de la [cepa] Omicron. Votó en contra del refuerzo para el otoño. Me gustaría que nos hablara sobre cómo llegó a esa decisión y por qué cree que hacerlo a su manera sería mejor.

Offit: Los estudios que nos presentaron el 28 de junio de este año, 2022, tanto de Pfizer como de Moderna, se hicieron de la manera correcta, es decir, administraron a los voluntarios tres dosis de vacuna con la cepa ancestral y luego, como cuarta dosis, les pusieron o bien la vacuna de cepa ancestral o una vacuna bivalente. La vacuna bivalente en ambos casos, para Pfizer y Moderna, fue la cepa ancestral más BA.1, la cepa original de Omicron. Luego observaron la diferencia en las respuestas de los anticuerpos neutralizantes en función de si recibieron el refuerzo ancestral o el refuerzo bivalente.

Lo que encontraron fue que -- dependiendo de cómo se realizó el estudio, porque Pfizer utilizó 30 mcg o 60 mcg y Moderna hizo 25 mcg de la cepa ancestral y 25 mcg de la cepa Omicron-- la diferencia en anticuerpos neutralizantes era 1,5 veces mayor para Omicron entre los que recibieron las cepas bivalentes en comparación con los que solo recibieron la cepa ancestral, o 1,75 más o 1,97 más.

La conclusión fue que eso es suficiente; que esas diferencias estadísticamente significativas también eran diferencias clínicamente significativas, cuando eso ya lo sabíamos desde diciembre de 2020, cuando observamos las diferencias de

anticuerpos neutralizantes entre Moderna y Pfizer, en ese momento, la respuesta de anticuerpos neutralizantes fue aproximadamente dos veces mayor para Moderna que para Pfizer, pero eso realmente no importa en términos de protección contra enfermedades graves.

Entonces, ¿por qué decíamos que esta diferencia es de 1,5 o 1,97 veces mayor con el refuerzo Omicron que con el refuerzo ancestral? ¿Por qué estábamos haciendo que pareciera que esa iba a ser la respuesta a todos nuestros problemas? Además, la cepa BA.1 prácticamente ha desaparecido. Ha sido reemplazada por BA.5/BA.4 y ahora BA.2.12.1, que son solo subvariantes de Omicron y están algo distantes de BA.1.

Entonces, a mí me parece que la administración de Biden está interesada en tener una vacuna bivalente donde una de las cepas es la cepa ancestral y la otra es la cepa BA.5. Y ya veremos, pero ciertamente espero que antes de que presenten este programa al público estadounidense, muestren evidencia clara de que ese refuerzo provoca un aumento dramático en los anticuerpos neutralizantes contra la BA.5. Porque recuerde, incluso con el refuerzo de la cepa ancestral, se amplía la respuesta inmunológica, como demostraron Linda Saif y sus coautores en un artículo de *New England Journal Medicine* a fines de junio [2].

Así que creo que esa es la responsabilidad que uno asume porque, de lo contrario, es solo marketing, ¿no? De lo contrario, es como, "Le voy a dar BA.5 porque BA.5 está circulando y, por lo tanto, va a ser mejor", lo que teóricamente tiene sentido, pero hay que tener evidencia clara, preferiblemente datos clínicos, pero por lo menos datos inmunológicos convincentes.

Faust: Ahora, ¿cambiar a un refuerzo bivalente en general sería un avance contra la preocupación por la 'impresión o el pecado antigénico'? La idea de que el cuerpo responde a lo que primero ha sido expuesto. Por lo tanto, en el futuro, su cuerpo no tendrá una respuesta tan buena debido a lo que vio inicialmente. ¿Administrar algo bivalente realmente aporta algún beneficio solo por esos motivos?

Offit: Una vez más, debería probarse, pero la "impresión" fue definida originalmente por un investigador llamado Thomas Francis, que trabajaba en la gripe en los años 50, y usó el término "pecado antigénico original" [3]. La idea era la siguiente: se puede saber cuándo nacieron los niños en función de la forma en que responden a la influenza, ya sea una infección natural o una vacuna, porque responden como si estuvieran respondiendo a la infección original. La infección original que tuvieron cuando eran niños, si luego reciben una vacuna o una infección secundaria, están respondiendo como si estuvieran respondiendo a esa primera infección y no reconocen las diferencias sutiles con esa vacuna o la infección natural.

Eso es lo que te preocupa aquí, que encierras a la gente en esta respuesta contra la cepa ancestral y no tienes la oportunidad de obtener una respuesta más amplia.

Sin embargo, diré esto, la cepa ancestral es la cepa original. Es la cepa de Wuhan. La que primero levantó la cabeza en Wuhan en octubre/noviembre de 2019 nos ha ido bien. Quiero decir, en todo momento, incluso incluyendo Omicron y las subvariantes de

Omicron, parece seguir protegiéndonos contra enfermedades graves, que es el objetivo de esta vacuna. Al menos era el objetivo declarado de esta vacuna, pero siento que nos estamos desviando un poco de la protección contra enfermedades graves a tratar de proteger contra todas las enfermedades.

Y diría que hay algunas personas que no pueden manejar una enfermedad leve. No pueden manejarla porque tienen una enfermedad cardíaca grave o una enfermedad pulmonar grave o porque tienen diabetes fuera de control o lo que sea, por lo que cuando contraen una infección leve o moderada es más probable que desarrollen una enfermedad grave, o porque son inmunocomprometidos.

Es diferente. Eso realmente no es una memoria que se desvanece, es alguien que o bien nunca tuvo una respuesta inmunológica muy buena porque está inmunocomprometido o por su edad las llamadas células T citotóxicas no responden muy bien, por lo que no son tan capaces de abordar la infección y controlarla para que no pase de ser una infección leve o moderada. Podría argumentar que ese grupo se puede beneficiar de un refuerzo, por así decirlo, para mantener altos los anticuerpos neutralizantes, en la medida en que puedan producir anticuerpos neutralizantes durante algunos meses en el momento en que estos virus están en su máxima circulación, se podría argumentar eso. Pero creo que no estamos refiriéndonos a esta situación, estamos promoviendo refuerzos para todos. Y antes que nada, creo que en este momento la gente está un poco cansada de los refuerzos.

Faust: Si. Quiero decir, tal como yo lo veo es que las personas que, como usted mencionó, tienen otro factor de riesgo de hospitalización probablemente necesiten mantenerse lo que llamaríamos 'al día' con su vacuna para no contraer una enfermedad leve porque la enfermedad leve tiene implicaciones para ellos que no tienen para los demás. No es que contraerán una enfermedad grave; covid grave, es que esa enfermedad leve hará que algo más sea grave. Eso es lo que seguimos viendo, y los datos lo confirman. Entonces, absolutamente, creo que decir que las poblaciones mayores tienen que estar al día tiene sentido.

No creo que se optimizaran las vacunas de ARNm para esto, pero son las mejores que tenemos, así que eso es lo que ahora hay. Pero estoy de acuerdo contigo en que podríamos invertir todo nuestro esfuerzo en ese grupo y obtener enormes beneficios en lugar de diluir los esfuerzos, el dinero, para obtener muy poco a cambio.

Cuando pienso en la gente joven, algunos jóvenes obviamente realmente quieren que les administren las dosis. Han aceptado la idea de que estas vacunas pueden eliminar la infección. Creo que tú y yo estamos de acuerdo en esto, el beneficio de administrar dosis de refuerzo a los jóvenes es muy transitorio, si es que lo hay, pero con el tiempo creo que se han presentado argumentos que dicen: 'Está bien, mira, hay muchas buenas razones para poner un refuerzo a los jóvenes.'

¿Qué piensas ahora? ¿Sigues pensando que dos dosis de la vacuna ancestral son suficientes para la mayoría de las personas y aceptas la tercera dosis para los más jóvenes? Supongo que la tercera pregunta de esta tripartita es: ¿quién crees que en este momento necesita más de dos dosis?

Offit: Todavía diría que, para una persona joven sana, dos dosis parecen seguir protegiendo contra enfermedades graves. Sin embargo, lo que hace esa tercera dosis para Omicron, es decir, BA.1 y las subvariantes de Omicron, es que genera una mayor respuesta contra esas variantes y subvariantes.

La pregunta es, ¿importa? Porque todavía parece que está protegido contra enfermedades graves, entonces, ¿realmente importa recibir la tercera dosis? Yo diría 'no'. [Pero] creo que ese barco ha zarpado. Creo que ahora es, mayoritariamente, una vacuna de tres dosis porque así lo han manejado la prensa y el público, así lo han manejado los administradores públicos.

Pero aún diría, el artículo que Mark Tenforde publicó en Infectious Diseases [4], analizó el efecto de dos dosis durante 1 año, hasta diciembre de 2021, cuando la vacuna ya se había estado utilizando durante un año. así que está mirando la variante como responde a la D614G, la variante Alpha y la variante Delta, y lo que descubrió fue que la protección contra enfermedades graves se estaba manteniendo. Y esto fue para... el 80% de las personas en ese grupo tenían al menos una comorbilidad y un porcentaje significativo tenía más de 65 años. Así que eso se mantuvo bastante bien.

Pero luego llegó Omicron, y claramente hemos demostrado que tres dosis son mejores que dos para Omicron en términos de prevención de hospitalización. Mi pregunta es: ¿Quiénes son esas personas? Y creo que eso no es todo el mundo.

Sigo pensando que sería útil para los CDC estratificar eso. Hasta cierto punto lo han hecho; nos han demostrado que al menos el 75% de los que están hospitalizados, a pesar de tener dos dosis, pertenecían a estos grupos de alto riesgo de los que acabamos de hablar. Así que concéntrate en ellos. Creo que eso es lo que tiene más sentido para mí.

Faust: Sí. Si observa las interpretaciones de los CDC, creo que ya hemos discutido esto privadamente, pero no estoy seguro de que lo hayamos discutido en público, en realidad es muy difícil notar la diferencia entre una persona que recibió su segunda dosis hace un año y una persona que recibió su tercera dosis hace un año. Entonces, la idea de la vacuna de tres dosis solo tiene sentido en el período de tiempo durante el cual una tercera dosis aumenta esos anticuerpos neutralizantes.

Así que sí, podría notar la diferencia entre alguien que acaban de recibir una tercera dosis, pero tampoco puede notar la diferencia entre alguien que acaba de recibir una tercera dosis y alguien que acaba de recibir su segunda dosis. Lo que realmente importa es qué tan lejos estás de tu dosis más reciente, y creo que el público básicamente no seguirá haciendo esto, excepto los grupos de alto riesgo. ¿Es una lectura justa?

Offit: Muy justa. Y creo que cuando comparamos vacunados con no vacunados o que recibieron dos dosis versus tres dosis, también debemos tener en cuenta quién se infectó naturalmente mientras tanto, porque eso altera las cosas. Y es reconocible, quiero decir, puedes verlo al analizar los anticuerpos contra, digamos, la proteína nuclear, que solo se producen si has sido infectado de forma natural. Así que creo que ese también es uno de los problemas: controlar la infección natural, que ahora es frecuente.

Recuerdo cuando un par de meses después de que empezara esta pandemia, Jon Yewdell, que era el jefe de investigación de virus de los Institutos Nacionales de Salud, dijo que dentro de tres años tendríamos dos opciones: estar inmunizados naturalmente o vacunarnos.

Si observa algunos de estos estudios recientes de seroprevalencia, se publicó uno en JAMA recientemente [5], que muestra que entre miles y miles de personas que donaron sangre, hasta el 90% de las personas se infectaron de forma natural o se vacunaron. Ahora, eso está limitado por quién elige donar sangre, pero sigo pensando que es sorprendente.

Faust: Correcto. Y creo que tal vez un cambio cognitivo que hice en algún momento fue que no necesariamente puedes elegir entre infección o vacunación, sino que tienes que elegir entre infección estando protegido o infección sin protección. En otras palabras, entras en esa infección o exposición con una vacuna o sin ella, y obviamente quieres hacer eso.

Quiero asegurarme que aquí no vamos a difundir noticias incorrectas. Dijiste que crees que es una vacuna de tres dosis, pero lo dijiste porque crees que básicamente el debate científico ha terminado porque nadie los discute. No porque tenga apoyo científico, sino básicamente por marketing, ¿es correcto?

Offit: Sí. Acabo de recibir un correo electrónico de una madre de un estudiante universitario que estaba molesta porque su hijo no puede ir a una universidad porque no ha recibido su tercera dosis. Ella argumenta razonablemente: es un joven saludable, recibió dos dosis, es tan joven que está en el rango de edad en el que corre cierto riesgo de miocarditis, y no creo que los beneficios superen los riesgos. Un argumento perfectamente razonable. Estoy de acuerdo. Estoy de acuerdo con ella.

Faust: Pero también creo que, como me señaló mi amigo Carter Mecher cuando discutimos esto hace como un año, que la mayoría de las personas que reciben una tercera dosis, incluso en ese grupo de hombres jóvenes y saludables, la mayoría de las personas están contentos con su decisión de recibir una tercera dosis porque para el 99% no significa nada. Para un grupo pequeño y diminuto ayudaría; para un grupo pequeño y diminuto, los perjudicaría.

Entonces, la mayoría de las personas estarían felices con su decisión porque, sin importar lo que hayan hecho, piensan: 'Bueno, tengo una tercera dosis'. Hice mi mejor esfuerzo.' Por lo tanto, la administración dice: 'Bueno, mire, podríamos hacer felices a todos'.

Offit: Sí. Hubo un estudio antiguo que se realizó en un hipódromo canadiense en el que le pidieron a la gente que calificara a su caballo mientras iban a hacer la apuesta, luego le pidieron a un grupo diferente de personas que calificara a su caballo después de que ya habían hecho la apuesta. Obviamente, después de que ya habían hecho la apuesta, lo calificaron mucho más alto.

Pero lo que me encantó de ese artículo fue el título, que era "Disonancia posterior a la decisión en el momento posterior".

Faust: Correcto. Post-vax algo u otro, podríamos hacerlo con eso.

La mezcla y combinación, la idea de comenzar con una formulación de Pfizer y luego reforzar con Moderna, ¿crees que importa? Ciertamente, tiene un poco más de respuesta de anticuerpos y más efectos secundarios, pero a nivel de población, ¿cree que importa? Si alguien te pregunta, '¿Qué debo hacer?', ¿qué le respondes?

Offit: Esperar a tener información. Quiero decir, es interesante ver algunos de estos primeros informes sobre el refuerzo con Novavax, que es una vacuna de proteína purificada que utiliza el mismo adyuvante que se usa en la vacuna Shingrix, que es una vacuna excepcional.

Si ya recibió, digamos, dos o tres dosis de una vacuna de ARNm y luego recibe esta dosis de Nova, los estudios de anticuerpos, al menos los pequeños que se han informado hasta ahora parecen prometedores.

Pero nuevamente, en última instancia, necesita datos clínicos y, con suerte, los CDC pueden ayudar a generar esos datos.

(Segunda parte)

Faust. Si estuviera aconsejando a mis padres, que tienen más de 70 años, ¿deberían recibir su cuarta dosis ahora mismo porque aún no la han recibido? ¿O deberían esperar hasta que llegue la [vacuna] bivalente en el otoño porque están tratando de evitar la infección o cualquier otra cosa? Entonces, ¿qué deberían hacer? ¿Deberían hacerlo ahora? ¿O deberían esperar?

Offit. En primer lugar, es muy difícil evitar la infección. Lo es. Quiero decir, son virus altamente contagiosos; evaden la respuesta inmune. Es una infección respiratoria que afecta a las mucosas y tiene un período de incubación corto, por lo que, en algún momento, tendremos que intentar encontrar la forma de aceptar una infección leve. Incluso para aquellos que están en mayor riesgo, ¿qué vamos a hacer? ¿Refuerzos dos veces al año? Creo que no es una estrategia práctica.

En respuesta a su pregunta, supongo que esperaré y veré qué muestran los datos. Con suerte, tendremos datos mucho más sólidos sobre este tipo de vacuna bivalente que contiene BA5 porque parece que es la estrategia que la administración [Biden] quiere adoptar. Tendremos datos claros sobre eso, y si eso es cierto, esperaré porque realmente creo que las personas cometen un error cuando obtienen refuerzos muy seguidos. Realmente debería esperar varios meses entre las dosis. No estoy de acuerdo con las personas que de vez en cuando dicen: 'Bueno, póngela cuando puedas, siempre te puedes volver a poner otra más tarde'. No, esperemos; espere hasta más tarde para ver cómo evoluciona este BA5.

Faust: Muy bien, hablemos de vacunas y covid persistente. Sabemos que no sabemos nada, pero ciertamente existe la preocupación de que este virus, esta pandemia, sea una especie de evento masivo que genere discapacidad. Si bien hay diferentes estimaciones sobre cuánto covid persistente hay, e incluso si las estimaciones más bajas son ciertas, son un montón de personas. ¿Cree que sabremos si las vacunas y los refuerzos en particular

ayudan a las personas sanas a evitar un covid persistente, o será imposible resolverlo?

Offit: Bueno, lo dijiste, necesitamos definir este fenómeno de covid persistente. En este momento, se leen estimaciones que van desde el 5% de las personas que sufren una infección natural hasta el 50% de la gente. Por ejemplo, Estados Unidos tiene una tasa más alta de covid persistente que Europa, por lo que tenemos un problema de definición. Claramente tenemos que definirlo lo más objetivamente posible porque es una entidad real, y la parte que me preocupa es la vasculitis. Quiero decir, este es un virus que puede hacer que usted genere una respuesta inmune a sus propias células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos, por lo tanto, todos los órganos están en riesgo.

Hay que definir una forma de hacerlo, porque ahora, si observa estos metaanálisis, el síntoma que parece surgir con mayor frecuencia es la fatiga, que es difícil de definir. Fatiga, dolor, eso es lo que tú dices que es. No es como medir la presión arterial o la temperatura. No es tan fácil de definir, ¡así que defínelo! Encuentra una forma mucho más clara de definirlo que decir: '¿Estás cansado cuando te levantas por la mañana? ¿Has estado cansado durante semanas? porque hay que prepararse para incluir a muchas más personas.

Lo siento por los empresarios y las compañías de seguros que ahora intentarán descubrir cómo lidiar con la enorme cantidad de discapacidad que sin duda seguirá a este virus. Necesitamos definirlo inmunológicamente, virológicamente y, hasta cierto nivel, psicológicamente. Tenemos que hacer eso. Tenemos que hacerlo porque este diagnóstico se asocia a un golpe duro.

Faust: El covid persistente es obviamente una preocupación para todas las edades, y a muchos jóvenes les preocupa. Pero hay un grupo de personas que realmente tienen un riesgo relativamente bajo, pero realmente nos preocupan y es un área de gran interés en su trabajo, en pediatría, en niños ¿Cuál es su postura en torno a las vacunas pediátricas? ¿Y cómo responde a la idea de que covid no es tan malo para los niños y no necesitan una vacuna, o tal vez incluso si es a nivel de población, demasiados niños han estado expuestos, así que ¿por qué hacerlo? ¿Dónde estamos con respecto a las vacunas pediátricas contra el covid?

Offit: Correcto, bien. Todos tenemos nuestros prejuicios. Supongo que el mío es que trabajo en un hospital de niños, y veo que ingresan niños en nuestro hospital que padecen esta enfermedad.

Si observa los datos que se nos presentaron al comité asesor de vacunas de la FDA cuando tomamos la decisión de vacunar a los niños menores de 5 años a mediados de junio, está claro que hay al menos millones de niños que han sido infectados y que tienen menos de 5 años de edad. También está claro que hay niños que han sido hospitalizados, y si observa los datos de los CDC, miles y miles han sido hospitalizados y, según estos datos alrededor de 200 han muerto a causa de este virus.

Ahora, Ud. quiere asegurarse de tener buenos datos. ¿Es que están siendo hospitalizados o muriendo con este virus o por este virus? Necesitamos dejar eso muy claro, y creo que eso es un poco menos claro. Ciertamente puedo decir que vemos niños que ingresan a nuestro hospital porque tienen covid o reciben

tratamiento porque tienen covid; algunos de los cuales terminan en la unidad de cuidados intensivos. Es real, y por eso se debe prevenir.

Entonces, creo que la pregunta es cuándo es el mejor momento para vacunar. Porque si asumes que el virus puede causar la muerte a cualquier edad, lo cual es cierto, si asumes que este virus estará con nosotros durante años, si no décadas, lo cual creo que también es cierto, entonces la pregunta es: ¿Cuándo vacunar? Porque cada año en este país nacen de 3,5 a más de 4 millones de niños que son totalmente susceptibles a este virus, y este virus va a existir por mucho tiempo. Para protegerlos vamos a necesitar un alto nivel de inmunidad a nivel de la población. Entonces [la pregunta] yo diría que es cuando se debe vacunar.

Ahora, en el peor de los casos, puede ser que si encuentra que las respuestas de la memoria, que generalmente se asociaron con la protección contra enfermedades graves, desaparecen después de 5 o 10 años y necesita volver a vacunarse más tarde, está bien. Pero al menos los has protegido durante ese período de tiempo.

Entonces, la pregunta es cuándo es el mejor momento para vacunar, creo. Porque si asumes que el virus puede causar la muerte a cualquier edad, lo cual es cierto, si asumes que este virus estará con nosotros durante años, si no décadas, lo cual creo que también es cierto, entonces la pregunta es: ¿Cuándo vacunar? Porque cada año en este país se traen de 3,5 a más de 4 millones de niños a este mundo que son totalmente susceptibles a este virus, y este virus va a existir por mucho tiempo. Vamos a necesitar un alto nivel de inmunidad de la población para protegerlos. Entonces [la pregunta] cuándo vacunar, es lo que yo diría.

Ahora, si en el peor de los casos, se encuentra que las **respuestas de memoria**, que generalmente se han asociado con la protección contra la enfermedad grave, desaparece después de 5 o 10 años y hay que volverse a vacunar, está bien. Pero al menos los has protegido durante ese período de tiempo.

Faust: ¿Puedo pedirle una experiencia clínica? Lo formularé compartiendo un poco la mía. A principios de 2020, la neumonía por covid aparecía en todas las radiografías. Entran y es como, 'Oh, esto es una radiografía ridícula. ¿Por qué sigo viendo esta cosa?'

Y luego, en el período Delta/Omicron, cuando muchas personas ingresaban al hospital a pesar de que estaban vacunadas, esas personas no tenían neumonía por covid. Estaban hospitalizadas por enfisema, pero el covid la exacerbó, por lo tanto, la culpa es del covid, aunque el covid no la causó.

¿Qué ve en los niños que no están vacunados y son hospitalizados? ¿Están teniendo esa neumonía por covid que se estaba viendo a principios de 2020, o es un niño deshidratado que simplemente no puede irse a casa?

Offit: No. Estuve de servicio hace unas semanas y vimos a un adolescente no vacunado que claramente tenía neumonía por covid. Quiero decir, estaba enfermo. Requería oxígeno suplementario; sus niveles de saturación de oxígeno eran bajos. Su radiografía y su tomografía computarizada, eran sorprendentes y claramente era neumonía por covid.

Faust: ¿Y qué les dices a las personas que decían: 'Mira, esto es tan raro [en los niños], No necesitamos obligar a los niños a vacunarse. No tienen hipoxia'? Ya sabes, los que no dan importancia a las cosas ¿cómo llegas a ellos? ¿Qué les dices?

Offit: No, esto no es lo suficientemente raro. Creo que si esto fuera como el rinovirus, básicamente un virus del resfriado común, y no el tipo de cosa que te va a llevar al hospital o a la UCI o va a causar la muerte, está bien. Pero no es ese virus; este virus es mucho más aterrador.

El aspecto más aterrador para mí es este MIS-C, esta enfermedad inflamatoria multisistémica en niños, que es sorprendente. Afecta a un niño, generalmente de entre 5 y 13 años, un promedio de 9 años, que ingresa y generalmente tiene una infección bastante trivial que se contrajo por casualidad porque estuvo expuesto a un amigo o familiar. Un mes después, regresa; no está emitiendo virus, los antígenos son negativos; el PCR es negativo, pero tienen fiebre alta, tienen evidencia de enfermedad pulmonar, enfermedad renal, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática. Es una enfermedad aterradora y ocasionalmente mueren. Esa es una enfermedad inflamatoria posinfecciosa que se debe a un virus respiratorio, y nunca antes había visto algo así. Para mí, esa es la razón más convincente para vacunarlos, en realidad, porque es muy diferente a lo que normalmente se ve.

Pero, ya sabes, este virus puede causar una enfermedad grave. Sí, es relativamente raro, pero ciertamente se compara con los otros virus para los que tenemos vacunas. Quiero decir, si está dispuesto a recibir una vacuna contra la poliomielitis o una vacuna contra la gripe o una vacuna contra la varicela o una vacuna contra el sarampión, este virus se compara con esos en términos de la probabilidad de que lo mate.

Faust: Se nos acaba el tiempo, pero no puedo resistir, ¿por qué el SIM-C, este síndrome inflamatorio multisistémico en niños parece haberse presentado con menor frecuencia durante el período Delta y Omicron? Es un tremendo alivio, pero ¿por qué pensamos que sucedió?

Offit: Si, ha sucedido. Quiero decir, creo que fueron los datos de Sudáfrica con respecto a Omicron y las subvariantes que [dijeron] que el SIM-C es definitivamente menos frecuente. Habría que argumentar que es el precio que está pagando el virus por ser más contagioso, es decir, las mutaciones que se asocian a la evasión del sistema inmunitario, también se asocian a una menor virulencia.

Faust: Lo que favorece la propagación del virus, en realidad.

Offit: Correcto, en teoría, si antropomorfizas al virus, para el virus no es ventajoso matar al huésped. Quiero decir, si quiere sobrevivir, y presumiblemente lo hace, entonces para él es más fácil propagarse de persona a persona si la persona no está muerta.

Faust: Correcto. En los extremos, la sintomatología tiene algún impacto en su capacidad para reproducirse, pero solo en los extremos. Aparte de eso, un poco más virulento, un poco menos; no importa.

Creo que usted es la persona perfecta para preguntar esto, lo que creo que será mi pregunta final: Es decir, siempre que estemos buscando una terapia o una vacuna o cualquier intervención en un entorno pandémico, se debe equilibrar la necesidad de actuar con información incompleta en un entorno de emergencia versus esperar a tener suficientes datos que indiquen que esta es una estrategia segura, efectivo e incluso rentable. ¿Cómo se llega a ese equilibrio?

Siento que tu balance es un poco más hacia el segundo cuando sientes que es seguro esperar, pero ¿cómo le dices a la gente que haga ese balance? Porque la mayoría de la gente dice: 'Oh, tenemos que actuar. Tenemos que actuar, no hay tiempo para obtener datos.

Offit: Así es. Buena pregunta. Nosotros, en el comité asesor de vacunas de la FDA, hemos seguido enfrentándonos a eso desde diciembre de 2020, especialmente para las vacunas infantiles; para la vacuna para niños menores de 5 años. Porque la pregunta nunca es '¿Cuándo lo sabes todo?', porque nunca lo sabes todo. La pregunta es: '¿Cuándo sabes lo suficiente?' ¿Cuándo cruzas esa línea en la que te sientes cómodo sabiendo lo suficiente [mientras] sabes que siempre hay un precio humano a pagar por el conocimiento?

Quiero decir, si regresas a diciembre de 2020, hubo una muerte en el grupo placebo que estuvo asociada a la necesidad de conseguir conocimiento. Doy mucho crédito a estos padres que se ofrecen como voluntarios para estos ensayos sabiendo que a su hijo le pueden inyectar un placebo, y sabiendo que su hijo puede sufrir la enfermedad por haber tomado esa decisión. Y a nosotros nos pasa lo mismo, porque la decisión de no vacunarse no está libre de riesgos. Se elige tomar un riesgo diferente. Nuestro objetivo es tratar de descubrir cómo aconsejar a los padres u otras personas para que asuman el menor riesgo.

Solo agregaré una historia porque soy una persona mayor. Soy un niño de los años cincuenta. Si nos fijamos en la historia de la vacuna contra la poliomielitis, y siempre alabamos a Jonas Salk, con razón, como un investigador crítico en el desarrollo de la vacuna contra la polio. Bueno, cuando hicimos ese ensayo, cuando Thomas Francis realizó el llamado ensayo de campo Francis (Francis Field Trial) de la vacuna contra la poliomielitis entre 1954 y 1955, se llegó a vacunar a 1,2 millones de niños. Aproximadamente 400 000 niños recibieron la vacuna inactivada, 200 000 recibieron el placebo y hubo otros 1,2 millones de niños que fueron observados en los grupos control. Fue un estudio con 1,8 millones de niños; un gran estudio.

Jonas Salk no quería hacer ese estudio. no lo hizo. Sentía que había vacunado a 700 niños en el área de Pittsburgh, pensaba que la respuesta inmunológica era excelente, era una vacuna inactivada, no podía imaginar que alguien hiciera un ensayo contra un placebo. En conciencia no podía hacer este estudio.

Le molestaban los 1,2 millones de niños que se observarían sin recibir la vacuna. No quería inocular a los niños con un placebo a mediados de la década de 1950, sabiendo que cada año entre 20.000 y 30.000 niños sufrían parálisis y unos 1.500 niños morían a causa de la polio.

Entonces, cuando Thomas Francis se levanta y hace el anuncio de que la vacuna era segura, potente y efectiva, tres palabras que aparecieron en los titulares de todos los periódicos de este país, ¿cómo supo que era efectiva? Sabía que era efectiva porque 16 niños murieron de polio en ese estudio, todos en el grupo placebo. Sabía que era efectivo porque había 36 niños que sufrieron parálisis en ese estudio, 34 de ellos en el grupo placebo.

Esos eran alumnos de primer y segundo grado en la década de 1950; yo era un estudiante de primer y segundo grado en la década de 1950. Esos niños podrían haber tenido vidas largas y productivas de no ser por el lanzamiento de una moneda. Siempre hay un precio humano que pagar por el conocimiento, y esa es la parte más difícil de todo esto.

Faust: Y sin embargo, si no hacen ese estudio, o no hacen el estudio hoy, ¿cuántas personas morirán o tendrán malos resultados porque dicen: 'Bueno, no lo voy a hacer solo porque algún médico dijo que funciona'. La gente se convencerá, en última instancia, por una combinación de educación a través de sus pediatras o por medio de la prensa, o incluso a través de la experiencia cuando dice: 'Mira, todos los niños que conozco que tuvieron este mal resultado no estaban vacunados'. Eventualmente, la evidencia anecdótica se acumula de una manera significativa. ¿Es eso justo?

Offit: Tienes razón. No se convence a la gente sin hacer ese tipo de estudios. Y, de hecho, si observa estas dos vacunas de ARNm, tan grandes como fueron los estudios que se presentaron en diciembre de 2020: 40 000 para Pfizer y 30 000 para Moderna, son del tamaño de cualquier ensayo típico de una vacuna pediátrica o para adultos, aun así, no sabíamos que la miocarditis o pericarditis podían ser una consecuencia de esa vacuna. Lo supimos solo cuando millones de niños fueron vacunados.

Maurice Hilleman, a quien en muchos sentidos considero el padre de las vacunas modernas porque realizó la investigación principal de nueve de las 14 vacunas que les damos a los niños, lo dijo mejor: 'Nunca respiro aliviado hasta que los primeros tres millones de dosis están disponibles'. Pero eso nunca se va a hacer antes de obtener la licencia o la aprobación previa. Así es como se aprende.

La innovación médica invariablemente viene con un costo humano de cualquier manera, ya sea porque recibe la vacuna o porque no la recibe.

Faust: Dr. Paul Offit, muchas gracias por acompañarnos. Su análisis ha sido singular en la conversación pública en términos de equilibrar lo que yo llamaría una postura excesivamente a favor de las vacunas al tiempo que insiste en que la ciencia sea excelente para que eventualmente lleguemos a la mayor cantidad de personas. Así que gracias por hacer eso y por acompañarnos aquí hoy.

Offit: Un placer. Gracias.

Referencias

1. Offit PA. Covid-19 Boosters - Where from Here? N Engl J Med. 2022 Apr 28;386(17):1661-1662. doi: 10.1056/NEJMe2203329. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35417633; PMCID: PMC9020580.

2. Evans JP, Qu P, Zeng C, Zheng YM, Carlin C, Bednash JS, Lozanski G, Mallampalli RK, Saif LJ, Oltz EM, Mohler PJ, Gumina RJ, Liu SL. Neutralization of the SARS-CoV-2 Deltacron and BA.3 Variants. *N Engl J Med*. 2022 Jun 16;386(24):2340-2342. doi: 10.1056/NEJMc2205019. Epub 2022 May 18. PMID: 35584183; PMCID: PMC9165560.
3. Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, Chang C, Anaya JM, Gershwin ME. Original antigenic sin: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2017 Sep;83:12-21. doi: 10.1016/j.jaut.2017.04.008. Epub 2017 May 5. PMID: 28479213.
4. Nathaniel M Lewis, Eric A Naioti, Wesley H Self, et al. Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19 Hospitalization by Age and Chronic Medical Conditions Burden Among Immunocompetent US Adults, March-August 2021, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 225, Issue 10, 15 May 2022, Pages 1694–1700, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab619>
5. Bajema KL, Wiegand RE, Cuffe K, et al. Estimated SARS-CoV-2 Seroprevalence in the US as of September 2020. *JAMA Intern Med*. 2021;181(4):450–460. doi:10.1001/jamainternmed.2020.7976

Herramientas Útiles

Prescripción errónea y excesiva de medicamentos (*Misprescribing and Overprescribing of Drugs*)

Worst Pills, Best Pills. Noviembre de 2004

<https://www.worstpills.org/chapters/view/3#>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: uso inapropiado de medicamentos, prescripción incorrecta, cascada de prescripción, prescripción innecesaria, prescripción de antibióticos, promoción de medicamentos, reacciones adversas

1. Siete errores de prescripción, a menudo mortales

Las cifras son asombrosas: se calcula que en 2003 se dispensaron en EE UU 3.400 millones de prescripciones en farmacias comunitarias y por correo. Esto equivale a haber surtido una media de 11,7 prescripciones por cada uno de los 290 millones de habitantes del país [1]. Pero muchas personas no reciben ninguna prescripción en un año determinado, por lo que también es importante averiguar cuántas prescripciones se surten a aquellos que reciben una o más prescripciones. En un estudio basado en datos del año 2000, se dispensaron más del doble de prescripciones a los mayores de 65 años (23,5 prescripciones al año) que a los menores de 65 años (10,1 prescripciones al año) [2]. Otra forma de interpretar el alto índice de prescripciones entre las personas mayores es el descubrimiento del gobierno de que, aunque los beneficiarios de Medicare sólo representan el 14% de la población de la comunidad, son responsables de más del 41% de los gastos en medicamentos de venta con receta [3].

No hay duda de que para muchas personas las prescripciones son beneficiosas, en muchos casos incluso salvan la vida. Pero cientos de millones de estas prescripciones son erróneas, por ser totalmente innecesarias o innecesariamente peligrosas. La prescripción inadecuada es un eufemismo académico suave para referirse a las prescripciones cuyos riesgos superan a los beneficios, lo que tiene un impacto negativo en la salud del paciente. Una reciente revisión exhaustiva de los estudios sobre la prescripción inapropiada en pacientes de edad avanzada encontró que el 21,3% de los pacientes de 65 años o más que viven en una comunidad utilizaban al menos un medicamento prescrito de forma inapropiada. El número total de medicamentos prescritos era un importante factor predictivo de la prescripción inadecuada, al igual que ser del sexo femenino, mucho más que la edad del paciente [4] Otro estudio descubrió que, en el año 2000 de forma conservadora -utilizando criterios muy limitados de prescripción inadecuada- a los pacientes de edad avanzada de EE UU se les prescribió al menos un fármaco inadecuado durante unas 16,7 millones de consultas médicas o visitas a las consultas ambulatorias de los hospitales [5]. Más adelante en esta sección

se ofrecen ejemplos de medicamentos específicos que se han prescrito de forma inadecuada, incluyendo estudios en adultos jóvenes y niños.

Las prescripciones incorrectas, como mínimo, desperdician decenas de miles de millones de dólares, y son apenas asequibles para muchas personas que las pagan de su bolsillo. Pero hay consecuencias mucho más graves. Como se explica en “Reacciones Adversas a los Medicamentos”^a, más de 1,5 millones de personas son hospitalizadas y más de 100.000 mueren cada año por reacciones adversas, en gran medida evitables, a medicamentos que en primer lugar no deberían haber sido prescritos como lo fueron [6]. A continuación, se resumen los siete errores de prescripción, a menudo mortales.

Primero: La "enfermedad" para la que se prescribe un medicamento es, en realidad, una reacción adversa a otro medicamento, que aparenta ser una enfermedad pero que, desgraciadamente, el médico y el paciente no reconocen como tal. En lugar de reducir la dosis del medicamento agresor o sustituirlo por una alternativa más segura, el médico añade un segundo medicamento para "tratar" la reacción adversa causada por el primer medicamento. Entre los ejemplos que se comentan en este sitio web (ver más adelante en esta sección y en “Enfermedades Inducidas por Medicamentos”^b) se encuentran el parkinsonismo, la depresión, la disfunción sexual, el insomnio, las psicosis, el estreñimiento y muchos otros problemas inducidos por medicamentos.

Segundo: Se utiliza un medicamento para tratar un problema que, aunque en algunos casos es susceptible de una solución farmacéutica, debería tratarse primero con cambios de sentido común en el estilo de vida. Problemas como el insomnio y el dolor abdominal suelen tener causas que responden muy bien a un tratamiento no farmacológico, y a menudo el médico puede descubrir estas causas haciendo una historia clínica cuidadosa. Otros ejemplos son problemas médicos como la hipertensión, la diabetes leve de inicio en la edad adulta, la obesidad, la ansiedad y la depresión situacional. Los médicos deberían recomendar cambios en el estilo de vida como primera medida para estos problemas, en lugar de recurrir automáticamente al recetario.

Tercero: El problema médico se autolimita y no responde en absoluto a tratamientos como los antibióticos o no merece ser tratado con determinados medicamentos. Esto se ve claramente en el caso de las infecciones virales, como los resfriados y la bronquitis, en niños o adultos por lo demás sanos.

Cuarto: Un medicamento es el tratamiento preferido para el problema médico, pero en lugar del tratamiento más seguro y eficaz -y a menudo menos costoso-, el médico prescribe uno de los medicamentos clasificados como de "No uso" por *Worst Pills, Best Pills* u otra alternativa mucho menos preferible. Un ejemplo de alternativa menos preferible sería un medicamento al que el paciente tiene una alergia conocida sobre la que el médico no preguntó.

Quinto: Dos medicamentos interactúan. Cada uno por separado puede ser seguro y eficaz, pero juntos pueden causar lesiones graves o la muerte.

Sexto: Se utilizan dos o más medicamentos de la misma categoría terapéutica, sin que el o los adicionales añadan eficacia al primero pero aumentando claramente el riesgo para el paciente. A veces los medicamentos vienen en una píldora que contiene la combinación a dosis fijas, a veces son dos píldoras diferentes. A menudo se prescriben de este modo medicamentos para el corazón o que afectan el estado mental.

Séptimo: Se prescribe el medicamento adecuado, pero la dosis es peligrosamente alta. Este problema es más frecuente en los adultos mayores, que no pueden metabolizar o excretar los fármacos tan rápidamente como los jóvenes. Este problema también se observa en personas de baja estatura a las que se les suele recetar la misma dosis que a personas que pesan dos o tres veces más que ellas. Es decir, están recibiendo dos o tres veces más medicamento por kilo que otra persona más grande.

2. Evidencias de prescripción errónea y sobreprescripción

He aquí algunos ejemplos de estudios recientes realizados por un número creciente de investigadores médicos que documentan la prescripción errónea y la sobreprescripción de determinados tipos de medicamentos:

Tratar las reacciones adversas a los medicamentos con más medicamentos. Investigadores de la Universidad de Toronto y de Harvard han documentado y articulado claramente lo que llaman la cascada de prescripción, la cual comienza cuando una reacción adversa a un medicamento se interpreta erróneamente como una nueva afección médica. Acto seguido, se prescribe otro fármaco, y el paciente se expone al riesgo de desarrollar otros efectos adversos relacionados con este tratamiento potencialmente innecesario [7]. Los médicos -y los pacientes- deben seguir lo que llamamos la Regla 7 de las "Diez Reglas para un Uso más Seguro de los Medicamentos" (ver "Protegerse a Sí Mismo y a su Familia de las Lesiones Prevenibles causadas por Medicamentos"^{7c}), para evitar esta cascada de prescripción: asuma que cualquier síntoma nuevo que se desarrolle después de empezar a tomar un nuevo medicamento puede ser causado por el mismo. Si tiene un nuevo síntoma, informe a su médico.

Estos y otros investigadores han documentado casos de la cascada de prescripción, entre los cuales se incluyen:

- El aumento del uso de medicamentos antiparkinsonianos para tratar el parkinsonismo inducido por el medicamento para la acidez estomacal (Reglan) o por algunos de los antiguos fármacos antipsicóticos [7].
- Un aumento considerable del uso de laxantes en personas con disminución de la actividad intestinal provocada por antihistamínicos como la difenhidramina (Benadryl), antidepresivos como la amitriptilina (Elavil) -un medicamento clasificado como "No Usar"- o algunos antipsicóticos como la tioridazina (Mellaril) [8].
- Un mayor uso de fármacos antihipertensivos en personas con hipertensión arterial causada o aumentada por dosis muy altas de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), utilizados como analgésicos o para tratar la artritis [9].

No atender ciertos problemas con tratamientos no farmacológicos. Las investigaciones han demostrado que muchos médicos se apresuran demasiado a apretar el gatillo de la prescripción. En un estudio, en el que se presentó a los médicos y a las enfermeras con una parte de un cuadro clínico -como ocurriría al ver por primera vez a un paciente con un problema médico- y luego se les animó a preguntar para averiguar más sobre el origen del problema, el 65% de los médicos recomendó que el paciente que se quejaba de insomnio fuera tratado con pastillas para dormir a pesar de que, si hubieran hecho más preguntas sobre el paciente, habrían descubierto que éste no hacía ejercicio, tomaba café por la noche y, aunque se despertaba a las 4 de la mañana, en realidad ya había dormido siete horas [10].

En un estudio similar, se presentó a los médicos el caso de un paciente que se quejaba de dolor abdominal y cuya endoscopia mostraba una irritación difusa en el estómago. El 65% de los médicos recomendó tratar el problema con un medicamento, un antagonista de la histamina (como Zantac, Pepcid o Tagamet). Si hubieran hecho más preguntas, los médicos habrían descubierto que el paciente tomaba aspirinas, bebía mucho café, fumaba cigarrillos y estaba sometido a un estrés emocional considerable, todos ellos factores que pueden contribuir al dolor abdominal y a la irritación del estómago.

Al resumir el origen de este problema de sobreprescripción, los autores afirmaron "Al parecer, en una fase bastante temprana de la formulación del problema, el enfoque conceptual [del médico] parece pasar de preguntas más amplias como '¿Qué le pasa a este paciente?' o '¿Qué puedo hacer para ayudarlo?' a la preocupación mucho más limitada de '¿Qué le debo recetar?'" . Los investigadores argumentaron que este acercamiento estaba respaldado por el "bombardeo" de materiales promocionales que sólo abordan el tratamiento farmacológico, y no los cambios de estilo de vida más sensatos para prevenir el problema [11].

En ambos casos, los profesionales de enfermería eran mucho más propensos que los médicos a realizar una historia clínica adecuada que permitiera conocer las causas de los problemas y, como es lógico, comparados con los médicos, sólo tenían un tercio de probabilidades de decidir solucionar el problema con una prescripción, en lugar de sugerir cambios en los hábitos del paciente.

Usted descubrirá, en el sitio web de Worst Pills Best Pills, los tratamientos no farmacológicos de eficacia probada que se deberían aplicar primero, antes de ceder a las soluciones farmacológicas más arriesgadas. Esta información la encuentra en las discusiones sobre el insomnio, la presión arterial alta, la depresión situacional, la diabetes leve de inicio en la edad adulta y otros problemas.

Tratar las infecciones virales con antibióticos o tratar otras enfermedades con medicamentos que no son eficaces para tales afecciones. Dos estudios publicados recientemente, que utilizaron datos nacionales de consultas de niños y adultos, han documentado de forma decisiva la costosa y peligrosa sobreprescripción masiva de antibióticos para afecciones que, por su origen viral, no responden a estos fármacos. El 44% de los niños menores de 18 años recibieron antibióticos para el tratar un resfriado y el 75% para tratar la bronquitis. Del mismo modo, el 51% de las personas mayores de 17 años recibieron antibióticos para tratar el resfriado y el 66% para tratar la bronquitis. A pesar de la falta de pruebas de que estos tratamientos aportan beneficios a la mayoría de la población, se emitieron más de 23 millones de prescripciones al año para tratar resfriados, bronquitis e infecciones de las vías respiratorias altas. Esto representa aproximadamente una quinta parte de todas las prescripciones de antibióticos para niños o adultos [12, 13]. Una editorial adjunta advertía del "aumento de los costos por las prescripciones innecesarias, las reacciones adversas a los medicamentos y los fracasos [posteriores] del tratamiento en pacientes con infecciones resistentes a los antibióticos" como razones para intentar reducir esta epidemia de prescripción innecesaria de antibióticos [14].

En otro estudio reciente se observa un error similar en la prescripción de un fármaco útil e importante para ciertos problemas, pero que no es necesario ni eficaz, y a menudo es peligroso, para otros. En este caso, el 47% de las personas ingresadas en una residencia de ancianos que tomaban digoxina, un fármaco importante para tratar un ritmo cardíaco anormal, conocido como fibrilación auricular, o la insuficiencia cardíaca congestiva grave, no tenían ninguno de estos problemas médicos y, por lo tanto, corrían el riesgo de sufrir toxicidad digitalica potencialmente mortal sin tener la posibilidad de obtener ningún beneficio [15].

Un último ejemplo de esta categoría es el uso excesivo de algunos fármacos, en este caso los antagonistas del calcio, cuya eficacia para tratar a personas que han sufrido un infarto reciente no ha sido demostrada. El estudio muestra que, de hecho, este patrón de prescripción perjudicó indirectamente a los pacientes porque su uso sustituía al de los betabloqueantes, fármacos que han demostrado ser muy eficaces para reducir el riesgo de muerte u hospitalización tras un infarto. El uso de un bloqueador de los canales de calcio en lugar de un betabloqueante se asoció con el doble del riesgo de muerte, y los tratados con betabloqueantes fueron hospitalizados un 22% menos que los no tratados [16].

3. Las causas de la prescripción errónea y la sobreprescripción

La industria farmacéutica. La industria farmacéutica, que sólo en Estados Unidos vende US\$216.000 millones en medicamentos, es la principal responsable de promover la prescripción errónea y excesiva de medicamentos [1]. La

industria aprovecha las lagunas legales que no exigen que para la aprobación de un medicamento nuevo se demuestre su superioridad sobre los medicamentos existentes y, por otra parte, intimida a la FDA para que apruebe un número récord de medicamentos "me-too" (medicamentos que no ofrecen ningún beneficio significativo con respecto a los que ya están en el mercado) que a menudo tienen efectos adversos peligrosos. Además, la industria gasta más de US\$21.000 millones al año en la promoción de los medicamentos utilizando trucos publicitarios y promocionales que rozan el límite de la falsedad y el engaño [17]. Esta industria ha tenido un gran éxito a la hora de distorsionar, de forma rentable pero peligrosa, los procesos racionales de aprobación y prescripción de medicamentos. Dos estudios sobre la exactitud de los anuncios de medicamentos prescritos que circulan ampliamente entre los médicos concluyeron que una proporción sustancial de estos anuncios contenía información falsa o engañosa y violaba las leyes y reglamentos de la FDA relacionados con la publicidad [18, 19].

El gasto en publicidad de medicamentos que más crece no se dirige a los médicos, sino a los pacientes. Se calcula que, en EE UU, entre 1991 y 2002 el gasto en publicidad dirigida al consumidor (DTC, por sus iniciales en inglés) pasó de unos US\$60 millones al año a US\$3.000 millones de dólares anuales [17], se incrementó 50 veces en sólo once años, empleando campañas publicitarias engañosas similares a las dirigidas a los médicos. Un estudio realizado por *Consumer Reports* sobre 28 anuncios de este tipo descubrió que "sólo la mitad se consideraba que transmitía información importante sobre los efectos secundarios en el texto promocional principal", sólo el 40% era "honesto al presentar la eficacia y describía de forma justa los beneficios y los riesgos en el texto principal", y el 39% de los anuncios fueron considerados "más perjudiciales que útiles" por al menos un crítico [20]. Esta campaña ha sido extremadamente exitosa. Según un portavoz de la industria farmacéutica, "hay una fuerte correlación entre la cantidad de dinero que las empresas farmacéuticas gastan en publicidad DTC y los medicamentos que los pacientes solicitan con más frecuencia a los médicos". La publicidad "está llevando definitivamente a los pacientes a la consulta del médico y, en muchos casos, logra que los pacientes soliciten los medicamentos por su nombre" [21]. Los problemas de la publicidad DTC están muy bien resumidos en un artículo que hace más de 15 años escribió un médico hace en el *New England Journal of Medicine*, antes de que el actual desenfreno hubiera comenzado realmente: "Si la publicidad directa [al consumidor] se impusiera, el uso de los medicamentos de venta con receta se vería desvirtuado por los anuncios engañosos y la venta agresiva. La elección de la medicación por parte del paciente, e incluso por parte de su médico, podría llegar a depender más del atractivo de una página entera o de un anuncio en horario de máxima audiencia que de los méritos médicos... esa publicidad sólo beneficia a los publicistas y a los medios de comunicación, y podría perjudicar a nuestros pacientes" [22].

La FDA. En un intento por evitar que la legislación de la FDA se debilite aún más que con la ley que se firmó en 1997, la FDA ha retrocedido, inclinándose por aprobar más medicamentos. En 1996 y 1997 la agencia aprobó un número mayor de medicamentos al que había aprobado en cualquier período de dos años^d. Miles de personas fueron lesionadas o murieron tras tomar uno de esos tres medicamentos recientemente aprobados (que posteriormente han sido retirados del mercado), a saber: el

adelgazante dexfenfluramina (Redux), el medicamento para el corazón mibefradil (Posicor) y el analgésico bromfenaco (Duract). Otros medicamentos que no habrían sido aprobados en una época más prudente de la FDA también se han aprobado, pero probablemente serán prohibidos o se verán obligados a llevar severas advertencias que reducirán sustancialmente su uso. Muchos de ellos están incluidos en el sitio web de Worst Pills, Best Pills y figuran como fármacos "No Usar".

La actual actitud favorable de la FDA hacia la industria es tan mala y peligrosa como ha sido durante los más de 30 años que han transcurrido desde que el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* comenzó a vigilar a la FDA y a la industria farmacéutica. La FDA prácticamente no ejerce ninguna vigilancia sobre la publicidad, mientras se registra un número récord de aprobaciones de medicamentos cuestionables. De un número máximo de 157 acciones para detener anuncios ilegales de medicamentos de venta con receta que infravaloraban los riesgos y/o exageraban los beneficios en 1998, en 2003 el número se ha reducido a sólo 24 - una disminución del 85%. [23]. No hay evidencia de que la precisión o la legalidad de los anuncios farmacéuticos haya mejorado durante este intervalo, mientras que su cantidad ha aumentado claramente. La división de la FDA responsable de vigilar la publicidad de los medicamentos de venta con receta nunca ha contado con los recursos adecuados para hacer frente al torrente de nuevos medicamentos aprobados. Es más, recientemente, esta división ha recibido órdenes de los altos mandos de la agencia de, efectivamente, ser indulgente con la publicidad de medicamentos de venta con receta. Consecuentemente, la industria farmacéutica cree, con razón, que se puede emitir anuncios que violen las regulaciones con mayor impunidad que en el pasado. No se puede ignorar el papel que ha desempeñado el Congreso de los Estados Unidos al presionar a la FDA para que apruebe más medicamentos y al aprobar leyes que debilitan aún más la capacidad de ésta para proteger al público, con la reticente aprobación de la agencia.

Médicos. Las campañas de promoción de las empresas farmacéuticas, muy bien financiadas, no tendrían tanta repercusión si no existiera un vacío educativo en la prescripción adecuada de medicamentos, un grave problema que se debe achacar a la formación en las facultades de medicina y en las residencias. Las distintas formas de prescripción excesiva y errónea de medicamentos por parte de los médicos **-los siete errores en la prescripción, a menudo mortales, mencionados anteriormente-** se ven fuertemente potenciadas por la capacidad que tiene la promoción de fármacos de alterar el razonamiento. Los mejores médicos, que son muchos, no pierden el tiempo hablando con los representantes de la industria, desechan el material promocional e ignoran los anuncios de medicamentos en las revistas médicas. Sin embargo, muchos otros médicos están fuertemente influenciados por las compañías farmacéuticas, y aceptan comidas, bebidas y libros médicos gratuitos a cambio de permitir que las compañías farmacéuticas les "eduquen" en simposios en los que se exageran las virtudes de ciertos medicamentos. Desgraciadamente, muchos de estos médicos son demasiado arrogantes para darse cuenta de que no hay almuerzos gratis. Se ha comprobado que la mayoría de los médicos que asisten a estos actos aumentan sus prescripciones de los medicamentos en cuestión tras asistir al "seminario" [24].

Más allá de la publicidad y la promoción tradicionales y de su influencia, el sesgo de la investigación patrocinada por las compañías farmacéuticas, que afecta a las publicaciones en revistas médicas, también puede lograr que los médicos tengan impresiones más favorables de los medicamentos. Se realizó un análisis de 56 ensayos pagados por empresas farmacéuticas que se publicaron en 52 revistas médicas sobre medicamentos para la artritis y el dolor (AINE). (Los estudios patrocinados por las compañías farmacéuticas representaban el 85% de los que los investigadores analizaron originalmente). En apenas la mitad de los estudios que identificaban el fármaco de la empresa como menos tóxico que otro se justificaba el hallazgo de menor toxicidad. Esto explica, sin duda, por qué, en contra de la realidad, los nuevos fármacos para la artritis casi siempre "parecen" más seguros que los más antiguos, normalmente mucho menos costosos [25].

Un último ejemplo demuestra la ignorancia de muchos médicos, especialmente a la hora de recetar medicamentos a los adultos mayores. Un estudio sobre los médicos que tratan a beneficiarios de Medicare reveló que el 70% de los médicos que se sometieron a un examen sobre sus conocimientos en materia de prescripción para adultos mayores no superaron la prueba. La mayoría de los médicos con los que se contactó para que participaran en el estudio se negaron a hacer el examen, a menudo aduciendo como razón que "no tenían interés en el tema". Los autores concluyeron que "muchos de estos médicos [que suspendieron el examen] no habían...utilizado adecuadamente la información idónea sobre la prescripción a los ancianos" [26].

Farmacéuticos. En nuestra opinión, una pequeña fracción de farmacéuticos ha traicionado su ética profesional y trabaja para las empresas farmacéuticas, dedicándose a actividades como llamar a los médicos para que cambien los medicamentos que recetan a los pacientes por los que fabrica quién los contrata. Además, organizaciones farmacéuticas como la Asociación Farmacéutica Americana y otras han luchado con ahínco para impedir que la FDA exija que al dispensar un medicamento se entregue información precisa del producto para el paciente.

Demasiados farmacéuticos, a pesar de disponer de computadores que los pueden ayudar, han estado dispuestos a dispensar prescripciones de medicamentos que cuando se utilizan simultáneamente pueden interactuar e incluso poner en peligro la vida, y que nunca deberían dispensarse a la misma persona.

- 16 (32%) de 50 farmacias de Washington, D.C., dispensaron prescripciones de eritromicina y de terfenadina (Seldane), ahora prohibido, sin hacer comentarios [27]. Estos dos fármacos, si se usan en combinación, pueden causar arritmias cardíacas mortales.
- En otro estudio con 245 farmacéuticos de siete ciudades, alrededor de un tercio de ellos no alertaron a los consumidores de la interacción potencialmente mortal y ampliamente publicitada entre Hismanal, un antihistamínico de uso frecuente que ahora está prohibido, y Nizoral, un antifúngico prescrito con frecuencia. Sólo 4 de 17 farmacéuticos advirtieron de la interacción entre los anticonceptivos orales y el Rimactane, un antibiótico que podría disminuir la eficacia del anticonceptivo oral. Sólo 3 de 61 farmacéuticos emitieron alguna advertencia verbal sobre la interacción entre Vasotec y

Dyazide -dos medicamentos para tratar la hipertensión- que puede dar lugar a niveles peligrosamente altos de potasio en la sangre [28].

- En otro estudio, el uso simultáneo de terfenadina (Seldane) y medicamentos contraindicados disminuyó con el tiempo. La tasa de dispensación en el mismo día disminuyó en un 84%, pasando de una media de 2,5 por cada 100 personas que recibían terfenadina en 1990 a 0,4 por cada 100 personas durante los primeros seis meses de 1994, mientras que la tasa de uso simultáneo disminuyó en un 57% (de 5,4 a 2,3 por cada 100 personas). En la mayoría de los casos se trataba de eritromicina. A pesar de los importantes descensos que se produjeron a raíz de los informes sobre interacciones graves entre medicamentos y de los cambios en el etiquetado de los productos, el uso simultáneo de terfenadina y de antibióticos contraindicados como la eritromicina y la claritromicina (Biaxin) y de antifúngicos como el ketoconazol (Nizoral) siguió produciéndose [29].

Pacientes. Para muchos pacientes, el sistema está en su contra: las empresas farmacéuticas, los médicos y los farmacéuticos toman con demasiada frecuencia decisiones que, en última instancia, tienen que ver con lo que les beneficia, y no necesariamente con lo que es mejor para el paciente. Las investigaciones y publicaciones contenidas en el sitio web de *Worst Pills, Best Pills* le ayudarán a superar la lucha con la industria de la salud.

Usted puede aprender qué problemas médicos frecuentes - depresión, insomnio, trastornos sexuales, parkinsonismo, caídas y fracturas de cadera, estreñimiento y muchos otros- pueden haber sido causados por los medicamentos en las secciones sobre “Reacciones Adversas a los Medicamentos^{ab}” y “Enfermedades Inducidas por Medicamentos^{bb}”. Una vez haya reconocido estos problemas, usted se podrá cuidar mejor y también a su familia, y acabará con dichos problemas discutiendo alternativas más seguras con su médico.

Los investigadores y consultores de *Worst Pills, Best Pills* enumeran, en esta página web, los medicamentos que consideran que no se deben utilizar. Para cada uno de ellos, recomiendan alternativas más seguras. Las combinaciones de medicamentos que no se deben utilizar debido a sus graves interacciones se enumeran en cada perfil de medicamento.

Worst Pills, Best Pills presenta una estrategia detallada, más allá de la información sobre efectos adversos específicos y medicamentos, en la sección “Protegerse a Sí Mismo y a su Familia de las Lesiones Prevenibles inducidas por Medicamentos^{cc}”. Tal estrategia busca ayudar a utilizar los medicamentos de forma más segura, incluyendo las “Diez reglas para un Uso más Seguro de los Medicamentos” y cómo utilizar y mantener su propio “Archivo sobre Medicamentos para el Paciente, la Familia, el Médico y el Farmacéutico”. Este es su plan personalizado para evitar ser víctima de una prescripción excesiva o errónea.

Por último, la información más reciente sobre los medicamentos genéricos se analiza en “Ahorro de Dinero al Comprar Medicamentos Recetados^{cc}” y muestra cómo y por qué puede y debe ahorrar cientos de dólares al año o más. En resumen, este

sitio web pretende ayudarle a usted y a su familia a mejorar su salud utilizando los medicamentos sólo si son necesarios, con más cuidado y reconociendo los que debe evitar.

Nota de Salud y Fármacos

^a Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen. Adverse Drug Reactions. En: *Worst Pills, Best Pills*; noviembre 1 de 2004. <https://www.worstpills.org/chapters/view/4>

^b Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen. Drug-Induced Diseases. En: *Worst Pills, Best Pills*; noviembre 1 de 2004. <https://www.worstpills.org/chapters/view/5>

^c Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen. Protecting Yourself and your Family From Preventable Drug-Induced Injury. En: *Worst Pills, Best Pills*; noviembre 18 de 2004. <https://www.worstpills.org/chapters/view/45>

^d Valga hacer énfasis en que el documento traducido data del 2004

^e Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen. Saving Money When Buying Prescription Drugs. En: *Worst Pills, Best Pills*; noviembre 18 de 2004.

<https://www.worstpills.org/chapters/view/46>

Referencias

1. Ukens C. *How mail order pharmacy gained in market share in 2003*. 2004. p.148.
2. Stagnitti M.N. Trends in outpatient prescription drug utilization and expenditures, 1997-2000: AHRQ Statistical Brief # 21, 2004. https://meps.ahrq.gov/data_files/publications/st21/stat21.shtml
3. Stagnitti M.N, Miller G.E., Moeller J.F. *Outpatient prescription drug expenses, 1999: MEPS Chartbook No. 12, ARHQ Pub. No. 04-0001*. 2003, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
4. Liu G.G., Christensen D.B. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: An update of the evidence. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 2002;42(6):847-857. PM:12482007.
5. Goulding M.R. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(3):305-312. PM:14769626.
6. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Medical Association*. 1998;279(15):1200-1205. PM:9555760.
7. Rochon P.A., Gurwitz J.H. Optimising drug treatment for elderly people: The prescribing cascade. *British Medical Journal*. 1997;315(7115):1096-1099. PM:9366745.
8. Monane M., Avorn J., Beers M.H., Everitt D.E. Anticholinergic drug use and bowel function in nursing home patients. *Archives of Internal Medicine*. 1993;153(5):633-638. PM:8439226.
9. Rochon P.A., Gurwitz J.H. Drug therapy. *The Lancet*. 1995;346(8966):32-36. PM:7603146.
10. Everitt D.E., Avorn J., Baker M.W. Clinical decision-making in the evaluation and treatment of insomnia. *American Journal of Medicine*. 1990;89(3):357-362. PM:2393038.
11. Avorn J., Everitt D.E., Baker M.W. The neglected medical history and therapeutic choices for abdominal pain: A nationwide study of 799 physicians and nurses. *Archives of Internal Medicine*. 1991;151(4):694-698. PM:2012450.
12. Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *Journal of the American Medical Association*. 1997;278(11):901-904. PM:9302241.
13. Nyquist A.C., Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *Journal of the American Medical Association*. 1998;279(11):875-877. PM:9516004.
14. Schwartz B., Mainous A.G. III, Marcy S.M. Why do physicians prescribe antibiotics for children with upper respiratory tract

- infections? *Journal of the American Medical Association*. 1998;279(11):881-882. PM:9516007.
15. Aronow W.S. Prevalence of appropriate and inappropriate indications for use of digoxin in older patients at the time of admission to a nursing home. *Journal of the American Geriatric Society*. 1996;44(5):588-590. PM:8617911.
 16. Soumerai S.B., McLaughlin T.J., Spiegelman D., et al. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *Journal of the American Medical Association*. 1997;277(2):115-121. PM:8990335.
 17. 2003
 18. Stryer D., Bero L.A. Characteristics of materials distributed by drug companies: An evaluation of appropriateness. *Journal of General Internal Medicine*. 1996;11(10):575-583. PM:8945688.
 19. Wilkes M.S., Doblin B.H., Shapiro M.F. Pharmaceutical advertisements in leading medical journals: Experts' assessments. *Annals of Internal Medicine*. 1992;116(11):912-919. PM:1580449.
 20. Drug advertising: Is this good medicine? *Consumer Reports*. 1996;61(6):62-63. PM:10182464.
 21. *The top 200 drugs*. 1998. p.46-53.
 22. Cohen E.P. Direct-to-the-public advertisement of prescription drugs. *New England Journal of Medicine*. 1988;318(6):373-376. PM:3123930.
 23. 2004
 24. 1990
 25. Rochon P.A., Gurwitz J.H., Simms R.W., et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Archives of Internal Medicine*. 1994;154(2):157-163. PM:8285810.
 26. Ferry M.E., Lamy P.P., Becker L.A. Physicians' knowledge of prescribing for the elderly: A study of primary care physicians in Pennsylvania. *Journal of the American Geriatric Society*. 1985;33(9):616-625. PM:4031340.
 27. Cavuto N.J., Woosley R.L., Sale M. Pharmacies and prevention of potentially fatal drug interactions. *Journal of the American Medical Association*. 1996;275(14):1086-1087. PM:8601923.
 28. Headden S. *Danger at the Drugstore*. 1996. p.46-53.
 29. Thompson D., Oster G. Use of terfenadine and contraindicated drugs. *Journal of the American Medical Association*. 1996;275(17):1339-1341. PM:8614120.

Innovación

Beclometasona + formoterol + glicopirronio (Trimbow) para el asma

Rev Prescrire 2022; 31 (239): 180

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: exacerbaciones del asma, efectos adversos antimuscarínicos, efectos adversos cardíacos

Nada nuevo

En un ensayo clínico en pacientes con asma, agregar *glicopirronio* a la combinación de *formoterol* + *beclometasona* no demostró ser más eficaz que agregar *tiotropio* para reducir la incidencia de las exacerbaciones del asma. Los beneficios clínicos de agregar *glicopirronio* a la combinación de *formoterol* + *beclometasona* siguen siendo inciertos, ya que se demostró una reducción modesta del riesgo de exacerbaciones en un ensayo clínico con aproximadamente 1200 pacientes, pero no en un segundo ensayo clínico con aproximadamente 1400 pacientes. Además, no se ha demostrado que el *glicopirronio* mejore los síntomas de los pacientes. El *glicopirronio*, al igual que el *tiotropio*, tiene efectos adversos principalmente antimuscarínicos y cardíacos, que se combinan con los de la *beclometasona* y el *formoterol*.

TRIMBOW - beclometasona + formoterol + glicopirronio solución para inhalación (a)

• **87 microgramos** o **172 microgramos** de *dipropionato de beclometasona* + **5 microgramos** de *fumarato de formoterol* + **9 microgramos** de *glicopirronio* por cada dosis que sale de la válvula (b)

Chiesi

■ **Corticoesteroide + agonista beta2 de acción prolongada + antagonista muscarínico de acción prolongada**

■ **Nueva indicación:** “tratamiento de mantenimiento del asma en adultos que no están adecuadamente controlados con una combinación de mantenimiento de un agonista beta2 de acción prolongada y (...) un corticoesteroide inhalado, y que han experimentado una o más exacerbaciones asmáticas en el año anterior”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** “dos inhalaciones dos veces al día”. La elección entre las dos dosis de *beclometasona* depende de la gravedad de la enfermedad del paciente, los tratamientos recibidos anteriormente, el nivel de control de los síntomas y el riesgo de exacerbaciones.

Para los adultos con asma persistente que no se controla adecuadamente con el tratamiento por inhalación con un corticoesteroide y un agonista beta2 de acción prolongada, las opciones principales son aumentar la dosis del corticoide inhalado o usar un corticoide de administración oral temporalmente [1-4]. Otra opción es agregar un inhalador con un antagonista de muscarínico de acción prolongada, como el *tiotropio*. Según la guía para la práctica clínica de la Iniciativa Global para el Asma (GINA), añadir un inhalador con un antagonista de muscarínico de acción prolongada produce una reducción modesta del riesgo de exacerbaciones, pero no se ha demostrado que reduzca los síntomas. Por ejemplo, en un ensayo clínico en el que la mayoría de los pacientes habían experimentado una o dos exacerbaciones graves del asma durante el año anterior, por cada 17 pacientes tratados con *tiotropio* durante un año, solo uno de ellos no sufrió exacerbaciones durante el estudio [2,5].

El *glicopirronio* también está autorizado para tratar el asma en combinación con el corticoesteroide *mometasona* y el agonista beta2 de acción prolongada *indacaterol*, pero no ofrece ninguna ventaja clínica tangible sobre otros tratamientos existentes.

Se añaden los efectos adversos antimuscarínicos y cardíacos del glicopirronio. Agregar un antagonista de muscarínico al tratamiento que combina un corticoesteroide + un agonista beta2 aumenta el riesgo de padecer efectos adversos, sobre todo los antimuscarínicos y los cardíacos [7,8].

En los dos ensayos clínicos, se informaron complicaciones cardiovasculares graves (es decir, muerte cardiovascular, ictus, infarto del miocardio o fibrilación auricular) con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron la triple combinación de *beclometasona + formoterol + glicopirronio* que entre los que recibieron solo *beclometasona + formoterol* (0,6% frente a 0,3%), aunque en estos estudios se excluyó a los pacientes con trastornos cardiovasculares [3].

a- Para evitar más confusiones, Prescrire menciona los medicamentos presentes en las combinaciones a dosis fijas en el mismo orden en el que se mencionan en el resumen de las características del producto (RCP).

b- El inhalador Trimbow libera partículas más pequeñas que los inhaladores de otros productos. Según el resumen de las características del producto (RCP), 100 microgramos de dipropionato de beclometasona en Trimbow (la dosis antes de pasar por la válvula) equivale a 250 microgramos en otros productos (ref. 6).

En respuesta a nuestra solicitud de información, Chiesi nos envió documentos administrativos, artículos publicados y elementos del empaquetado.

Revisión de la literatura hasta el 10 de febrero de 2022

1. Prescrire Rédaction "Asthme" Premiers Choix Prescrire, updated July 2021: 7 pages.
2. Global Initiative for Asthma "Global strategy for asthma management and prevention" updated 2021: 217 pages.
3. EMA - CHMP "Public assessment report for Trimbow. EMEA/H/C/004257/X/0008/G" 12 November 2020: 101 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Trimbow" 7 July 2021: 42 pages.
5. Prescrire Editorial Staff "Tiotropium and unstable asthma. No noteworthy advantage for preventing exacerbations" *Prescrire Int* 2016; **25** (173): 174.
6. European Commission "SPC-Trimbow" 7 April 2021: 56 pages.
7. Prescrire Rédaction "Béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow[®]) et BPCO" *Rev Prescrire* 2018; **38** (422): 885.
8. Prescrire Rédaction "Bronchodilatateurs atropiniques" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

daridorexant **El nuevo medicamento para el insomnio es más de lo mismo: eficacia limitada con graves problemas de seguridad**
(*New insomnia medication is more of the same: limited efficacy with serious safety concerns*)

Worst Pills, Best Pills Newsletter septiembre 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: insomnio, daridorexant, Quviviq, antagonista de los receptores de orexina, abordaje no farmacológico del insomnio, dificultad para dormir, eszopiclona, Lunesta, zaleplon, Sonata, zolpidem, Ambien, Edluar, Zolpimist, inhibidores de la orexina, lemborexant, Dayvigo, suvorexant. Belsomra

La FDA aprobó el 7 de enero de 2022 un nuevo fármaco para tratar el insomnio en adultos [1]. El fármaco, daridorexant (Quviviq), es un antagonista de los receptores de orexina y, por tanto, un fármaco "me too", es decir, no es el primero de su clase química. Como es lógico, el fármaco no parece ser mejor que otros de su clase, y los problemas de seguridad superan una vez más los limitados beneficios del fármaco.

La orexina es un neuropéptido (una pequeña molécula proteica que actúa en el cerebro) que está relacionado con la vigilia. Por tanto, antagonizar (inhibir) la actividad de la orexina puede favorecer el sueño, pero la fisiología completa de los antagonistas de los receptores de orexina sigue siendo poco conocida [2].

La aprobación del daridorexant se basó principalmente en dos ensayos clínicos aleatorios que demostraron que el fármaco disminuye marginalmente la latencia del sueño (el tiempo que se tarda en conciliar el sueño) y el tiempo de vigilia (el tiempo de vigilia que interrumpe el sueño después de su inicio).

El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* ya había clasificado a los antagonistas de los receptores de la orexina y otras clases de fármacos para tratar el insomnio como "No usar" porque las estrategias no farmacológicas son más seguras y eficaces [3,4]. La revisión de los datos de los ensayos clínicos con daridorexant nos llevó a concluir que también debería clasificarse como un fármaco "No usar".

Antecedentes del problema del insomnio

Los criterios de diagnóstico estándar definen el insomnio como una dificultad para iniciar o mantener el sueño que produce un malestar clínicamente significativo o un deterioro del funcionamiento social, laboral, académico, conductual o de otras áreas importantes de la vida diaria [5]. El diagnóstico de insomnio requiere que dichas dificultades duren al menos tres meses y se produzcan al menos tres veces por semana, y se considera inadecuado si estos problemas coexisten con una afección mental (por ejemplo, un trastorno de estrés postraumático) u otro problema médico (por ejemplo, dolor articular o muscular) que explica las interrupciones del sueño.

La Asociación Americana del Sueño señala que el insomnio es el trastorno del sueño más frecuente y que aproximadamente el 10% de los adultos padecen "insomnio crónico" [6].

Los tratamientos de primera línea para el insomnio incluyen medidas para mejorar la higiene del sueño, así como intervenciones conversacionales y conductuales (psicoterapias), especialmente intervenciones estandarizadas como la terapia cognitivo-conductual diseñada específicamente para abordar los problemas del sueño.

Hay dos clases de medicamentos aprobados por la FDA específicamente para el insomnio: Los fármacos Z (eszopiclona [Lunesta], zaleplon [Sonata] y zolpidem [Ambien, Edluar, Zolpimist]) y los inhibidores de la orexina (lemborexant [Dayvigo], suvorexant [Belsomra] y el recientemente aprobado daridorexant), todos ellos designados como "No usar".

Ensayos clínicos de daridorexant [7, 8]

El primer ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que utilizó la FDA para justificar la aprobación del daridorexant constaba de tres grupos, cada uno de ellos compuesto por 310

sujetos con insomnio de moderado a grave. Un grupo recibió 25 miligramos (mg) de daridorexant al día, otro recibió 50 mg de daridorexant al día, y el tercer grupo recibió un placebo al día, todos ellos antes de acostarse y durante un máximo de tres meses. Los criterios primarios de valoración fueron la latencia del sueño y el tiempo de vigilia. Los secundarios fueron el tiempo total de sueño autoreportado y una puntuación estandarizada de "somnia" diurna.

Dos tercios de los sujetos del ensayo eran mujeres, el 90% eran blancos y su edad media era de 55 años. La media del tiempo de sueño autoreportado fue de 5 horas y 13 minutos por noche.

Tres meses después de iniciar el tratamiento diario en este primer ensayo, hubo una reducción estadísticamente significativa (en comparación con el placebo) de la latencia del sueño en los grupos que recibieron dosis de 25 y 50 mg de daridorexant, con una media de 8 y 12 minutos por noche, respectivamente; en cuanto al tiempo de vigilia, las reducciones significativas fueron de 12 y 18 minutos por noche, respectivamente. El tiempo total de sueño reportado, comparado con los sujetos en el grupo placebo, aumentó de manera similar: 10 y 20 minutos por noche, respectivamente, mientras que la puntuación de somnolencia diurna disminuyó sólo en 1 y 2 puntos, respectivamente, en una escala de 0 a 40, donde un cambio de 4 puntos o más se considera clínicamente significativo. Esa reducción en la puntuación de la somnolencia no fue estadísticamente significativa para la dosis de 25 mg.

El segundo ensayo aleatorizado que utilizó la FDA para justificar la aprobación del daridorexant fue similar al primero, siendo la principal diferencia que se seleccionaron dosis más bajas. En este segundo ensayo también participaron tres grupos con 307 a 309 sujetos por grupo que recibieron 10 mg de daridorexant, 25 mg de daridorexant o un placebo diariamente antes de acostarse durante un máximo de tres meses. Los resultados fueron los mismos que los del primer ensayo, descrito anteriormente. Los sujetos del segundo ensayo eran un 69% mujeres, un 88% blancos, con una edad media de 57 años y un promedio de horas de sueño autoreportado de 5 horas y 8 minutos por noche.

Tres meses después de iniciar el tratamiento diario en este segundo estudio, en comparación con el placebo, solo se evidenciaron reducciones estadísticamente significativas en la latencia del sueño y el tiempo de vigilia con la dosis de 25 mg, con una media de 10 minutos por noche para la latencia y de 9 minutos por noche para el tiempo de vigilia. La dosis de 25 mg también provocó un aumento medio estadísticamente significativo de sólo 19 minutos por noche en el tiempo total de sueño autoreportado y un punto de reducción media en la puntuación de la escala de somnolencia.

En consecuencia, los dos ensayos demostraron que la eficacia de daridorexant para tratar el insomnio se limita a sólo varios minutos más de tiempo de sueño ininterrumpido por noche, lo cual no es clínicamente significativo, y hay aún menos pruebas que indiquen que el fármaco mejora el funcionamiento durante el día.

Además, como ocurre con otros fármacos contra el insomnio, el daridorexant puede provocar numerosos efectos adversos, en algunos casos potencialmente graves, como mareos, dolores de

cabeza, fatiga, somnolencia diurna, alteraciones de la conducción, efectos de dependencia y abstinencia, empeoramiento de las ideas de suicidio y depresión, parálisis del sueño y otros problemas complejos relacionados con el sueño (por ejemplo, el sonambulismo), y si se consumen durante de embarazo acarrea riesgos para el mismo y para el feto (la FDA ha exigido estudios de vigilancia posteriores a su comercialización para documentar mejor este efecto) [9, 10].

Lo que puede hacer

No tome daridorexant ni ningún otro fármaco para los problemas de sueño porque los riesgos asociados a su uso superan sus beneficios marginales.

Para controlar los problemas de sueño continuos o recurrentes, recurra a terapias no farmacológicas para el insomnio, como una buena higiene del sueño, terapia cognitiva conductual para el sueño e intervenciones conductuales (como la restricción del sueño y el control de estímulos). Ejemplos de buenas prácticas de higiene del sueño son evitar los productos que contienen cafeína, la nicotina o el alcohol (especialmente a última hora del día); evitar las comidas copiosas al menos dos horas antes de acostarse; y crear un ambiente propicio para el sueño, como utilizar tapones para bloquear el ruido y dormir en una habitación oscura.

También es importante consultar a un profesional de la salud sobre cualquier afección médica o medicamento que pueda estar contribuyendo a su insomnio.

Referencias

1. Food and Drug Administration. . Letter to Idorsia Pharmaceuticals Ltd approving Quviviq (daridorexant). January 7, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214985Orig1s000Approv.pdf. Accessed July 8, 2022.
2. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 214985Orig1s000 Integrated review for daridorexant. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214985Orig1s000IntegratedR.pdf. Accessed July 8, 2022.
3. Worst Pills. Best Pills. Sleeping pills and tranquilizers. Worst Pills, Best Pills. November 5, 2004. <https://www.worstpills.org/chapters/view/20>. Accessed July 8, 2022.
4. Dangers of sleep drug suvorexant still outweigh minimal benefits. *Worst Pills, Best Pills News*. December, 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1075>. Accessed July 8, 2022.
5. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health [Internet]. Rockville (MD); 2016 June.
6. American Sleep Association. Sleep and sleep disorder statistics. <https://www.sleepassociation.org/about-sleep/sleep-statistics/>. Accessed July 8, 2022.
7. Mignot E, Mayleben D, Fietze et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol*. 2022;21(2):125-139.
8. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 214985Orig1s000 Integrated review for daridorexant. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214985Orig1s000IntegratedR.pdf. Accessed July 8, 2022.
9. Idorsia Pharmaceuticals US Inc. Label: daridorexant (QUVIVIQ). January

2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214985s000lbl.pdf. Accessed July 8, 2022.

2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214985Orig1s000Approv.pdf. Accessed July 8, 2022.

10. Food and Drug Administration. Letter to Idorsia Pharmaceuticals Ltd approving Quviviq (daridorexant). January 7,

Dapagliflozina (Forxiga) para nefropatías crónicas

Rev Prescrire 2022; 31 (239):185

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: inhibidor del cotransportador renal de sodio glucosa tipo 2, insuficiencia renal, albuminuria

Se reserva la valoración

La *dapagliflozina* (Forxiga - AstraZeneca) es un inhibidor del cotransportador renal de sodio glucosa tipo 2. Ya había sido autorizada en la UE para tratar la diabetes tipo 2 y la insuficiencia cardíaca; también había sido autorizada para tratar a adultos con enfermedad renal crónica [1].

Esta autorización se basó en un único ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 4304 pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y albuminuria; de ellos, dos tercios padecían diabetes [1-3].

Después de una mediana de seguimiento de 2,4 años, la tasa de mortalidad en el grupo tratado con *dapagliflozina* fue 4,7%, frente a 6,8% en el grupo placebo ($p=0,004$). La incidencia de enfermedad renal terminal fue de 5,1% frente a 7,5%, respectivamente ($p=0,0004$) [1,2]. Sin embargo, existe una incertidumbre considerable sobre estos resultados, en particular por la finalización prematura del ensayo clínico y el hecho de que la diferencia en la mortalidad entre los grupos parece, en

parte, ser el resultado de otras causas además de los problemas renales o cardiovasculares, y la cantidad de muertes por infección o cáncer fue notablemente menor en el grupo *dapagliflozina* [1-3].

La incertidumbre sobre estos resultados se debe comparar con los graves efectos adversos conocidos de la *dapagliflozina*, que incluyen hipovolemia, fracturas, infecciones urogenitales y fascitis necrosante del perineo [1,2]. En 2022, es difícil determinar qué pacientes podrían beneficiarse de este medicamento [2]. La Autoridad de Salud de Francia (HAS) afirmó que “el tratamiento con *dapagliflozina* no es apropiado” para los pacientes con nefropatía estable y que recurrir a la *dapagliflozina* en pacientes con una tasa de filtrado glomerular de 75 ml/min/1,73 m² o mayor “se debe comparar con los riesgos que acarrea” [3].

Revisión de la literatura hasta el 6 de enero de 2022

1. EMA - CHMP “Public assessment report for Forxiga and Edistride. EMEA/H/C/ WS1941” 19 April 2021: 116 pages.
2. “Dapagliflozin and renal failure. Further evaluation needed” *Prescrire Int* 2021; 30 (231): 272-273.
3. HAS - Commission de la transparence “Avis-dapagliflozine” 27 October 2021: 27 pages.

Filgotinib (Jyseleca) para la artritis reumatoide

Rev Prescrire 2022; 31 (238): 149-150

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: adalimumab, teratogénia, inmunosupresor, inhibidor de la Janus quinasa, inhibidores del TNF alfa, tofacitinib

Nada nuevo

No ha demostrado ser un avance en comparación con el *adalimumab* ni con otros medicamentos disponibles para tratar la artritis reumatoide (por la falta de ensayos clínicos comparativos). El *filgotinib* es teratogénico en animales y puede provocar un deterioro de la espermatogénesis que afecte la fertilidad masculina.

JYSELECA – comprimidos de *filgotinib*

• **100 mg o 200 mg** de *filgotinib* por comprimido
Galapagos

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

■ **Indicación:** como monoterapia, o en combinación con metotrexato, para el “tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad” [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 200 mg una vez al día.

■ Se recomienda una dosis de 100 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y como dosis inicial para los pacientes mayores de 75 años.

Para los pacientes con artritis reumatoide, al comienzo, el tratamiento modificador de la enfermedad se basa en los llamados inmunosupresores convencionales: *metotrexato* como primera elección, solo o en combinación con otro inmunosupresor como la *sulfasalazina*. Cuando se considera que su eficacia es inadecuada, o cuando los efectos adversos son problemáticos, los medicamentos que se usan habitualmente son los inhibidores del TNF alfa como *adalimumab*, que son inmunosupresores “biológicos” a base de proteínas que se administran mediante inyecciones, porque su balance riesgo-beneficio es favorable para este problema clínico y porque se han usado durante mucho tiempo. Desde finales de la década de 2010, se ha autorizado a los inhibidores de la Janus quinasa — como el *tofacitinib*—, que son inmunosupresores de administración oral, para tratar la artritis reumatoide. Sin embargo, no se ha demostrado que sean más eficaces que otros

medicamentos modificadores de la enfermedad, y su perfil de efectos adversos es al menos igual de molesto [1-3].

El *filgotinib* es otro inhibidor de la Janus quinasa que está autorizado en la UE para tratar a pacientes con artritis reumatoide que ya han recibido al menos un tratamiento modificador de la enfermedad cuya eficacia se consideró insuficiente, o que causó efectos adversos demasiado problemáticos [4].

En un ensayo clínico, no aportó ninguna ventaja en comparación con el adalimumab. La evaluación clínica del *filgotinib* se basó principalmente en un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego que lo comparó con un placebo o con *adalimumab*. El ensayo clínico incluyó a 1759 pacientes con artritis reumatoide que no habían respondido bien al *metotrexato*. El 3% de los pacientes también recibieron un inmunosupresor biológico. En el momento de su inclusión, en promedio, la actividad de la enfermedad se consideró alta, basándose en un puntaje compuesto (llamado “DAS28”) que combina los síntomas clínicos y los marcadores de laboratorio de la inflamación. Además del *metotrexato*, los pacientes recibieron 200 mg de *filgotinib* una vez al día, 100 mg de *filgotinib* una vez al día, *adalimumab*, o un placebo. Después de 12 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes que alcanzaron el criterio de valoración principal (una reducción del 20% en el puntaje DAS28 [llamado “ACR”], que se consideraron “respondientes”, fue de 77% en el grupo tratado con 200 mg de *filgotinib* y de 70% en el grupo tratado con 100 mg de *filgotinib*, frente a 71% en el grupo tratado con *adalimumab* y 50% en el grupo que recibió un placebo (no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados con *filgotinib* y *adalimumab*). La proporción de pacientes en los que se consideró que la actividad de la enfermedad era baja, basándose en el puntaje DAS28, fue similar en los grupos tratados con *filgotinib* y *adalimumab*, es decir, la mitad de los pacientes [5,6].

Otro ensayo clínico aleatorizado evaluó el *filgotinib* en comparación con un placebo en 449 pacientes con artritis reumatoide con una respuesta inadecuada a los inmunosupresores biológicos, principalmente a los inhibidores del TNF alfa. Este ensayo clínico no se diseñó para demostrar la superioridad sobre otros medicamentos que ya se comercializaban para este problema clínico, en particular otros inhibidores de la Janus quinasa [5,6].

Efectos inmunosupresores y cardiovasculares, y teratogénesis en animales. Los inhibidores de la Janus quinasa exponen a los pacientes a los efectos adversos de los inmunosupresores, especialmente infecciones y cáncer, así como al riesgo de padecer trombosis venosas o arteriales, hipertensión, hipercolesterolemia, aumento de peso, trastornos hematológicos,

trastornos musculares como la rabdomiólisis, perforaciones gástricas y, posiblemente, un aumento de trastornos cardiovasculares en comparación con los inhibidores del TNF alfa. La evaluación del *filgotinib* para la artritis reumatoide reveló un perfil de efectos adversos similar al de otros inhibidores de la Janus quinasa [5-7].

Estudios *in vitro* han demostrado que el *filgotinib* inhibe a los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. La combinación de *filgotinib* con medicamentos que son sustrato de estos transportadores, como las estatinas, conlleva un riesgo de aumento de sus efectos adversos. También existe un riesgo de reducción de la eficacia de las vacunas o de diseminar la infección después de recibir una vacuna con un virus vivo atenuado, riesgo que se debería tener en cuenta [4,7].

El *filgotinib*, al igual que otros inhibidores de la Janus quinasa, es teratogénico en animales. Por lo tanto, se debería evitar su uso en mujeres embarazadas. El RCP indica que las mujeres que pudieran quedar embarazadas deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta por lo menos una semana después de discontinuar el *filgotinib* [4,7].

Los estudios de *filgotinib* en animales han demostrado que ocasionan un deterioro de la espermatogénesis y una reducción de la fertilidad masculina. A comienzos de 2022, se desconocen las consecuencias del tratamiento con *filgotinib* sobre la fertilidad masculina. Por esta razón, la Autoridad de Salud de Francia (HAS) recomendó que sólo se reembolse este medicamento a las mujeres [1-5].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Galapagos nos ofreció documentos administrativos y elementos del empaquetado.

Revisión de la literatura hasta el 10 de enero de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Upadacitinib - Rinvoq® and rheumatoid arthritis” *Prescrire Int* 2021; 30 (224): 67-68.
2. Prescrire Rédaction “Tofacitinib (Xeljanz®) et polyarthrite rhumatoïde. Nouveauté n’est pas progrès” *Rev Prescrire* 2018; 38 (414): 249 (complete digital version: 7 pages).
3. Prescrire Editorial Staff “Baricitinib and rheumatoid arthritis. Oral administration is not a sufficient advantage” *Prescrire Int* 2018; 27 (196): 201-205.
4. EMA “SPC-Jyseleca” 16 December 2021: 23 pages.
5. HAS - Commission de la transparence “Avis-Jyseleca” 10 March 2021: 46 pages.
6. EMA - CHMP “Public assessment report for Jyseleca. EMEA/H/C/005113/0000” 23 July 2020: 170 pages.
7. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs de Janus kinases: ruxolitinib, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

Fostamatinib (Tavlesse) para la trombocitopenia inmunitaria crónica refractaria

Rev Prescrire 2022; 31 (239): 176-177

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: inhibidor de la tirosina quinasa, niveles bajos de plaquetas, hemorragias, corticosteroides, inmunoglobulinas, esplenectomía, agonistas de los receptores de la trombopoyetina, remodelación ósea, interacciones farmacológicas

Aumenta el recuento de plaquetas en algunos pacientes, pero no se ha demostrado su eficacia en casos de hemorragias

Se reserva la valoración

Los datos de dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica no demostraron que el efecto del *fostamatinib* sobre el recuento de plaquetas redujera las hemorragias o la necesidad de una transfusión de plaquetas en algunos pacientes. A corto plazo, el *fostamatinib* con frecuencia causa diarrea, hipertensión, neutropenia e infecciones, así como un nivel elevado de transaminasas. A largo plazo, puede provocar trastornos óseos. Es teratogénico en animales y conlleva el riesgo de producir numerosas interacciones farmacológicas.

TAVLESSE – comprimidos de *fostamatinib*

• **100 mg o 150 mg** de *fostamatinib* por comprimido

Grifols

■ **Inmunomodulador; inhibidor de la tirosina quinasa SYK**

■ **Indicación:** trombocitopenia inmunitaria crónica en pacientes adultos, después de que hayan fallado al menos tres tratamientos previos. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** dosis inicial de 100 mg dos veces al día durante cuatro semanas, que después se puede aumentar a 150 mg dos veces al día, dependiendo de la tolerabilidad y del recuento de plaquetas.

Comparar antes de decidir

La trombocitopenia inmunitaria (que antes se conocía como púrpura idiopática trombocitopénica) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por una reducción aislada del recuento de plaquetas. Dos tercios de los pacientes presentan síntomas, que se manifiestan mayormente como hemorragias cutáneas, cerebrales o de las mucosas de diferente gravedad. Se considera crónica cuando dura al menos 12 meses. Después, es raro que tenga una evolución favorable: ocurre en menos del 5% de los pacientes [1,2].

Además de la transfusión de plaquetas, cuando se requiere un tratamiento farmacológico, las opciones de primera línea son los corticoesteroides o las inmunoglobulinas por vía intravenosa. Cuando se considera que la respuesta a estos medicamentos es inadecuada, el tratamiento óptimo es incierto y se debería elegir junto con el paciente, teniendo en cuenta los riesgos y las dificultades que conlleva. La esplenectomía es el único tratamiento conocido que es capaz de curar la enfermedad (en dos tercios de los pacientes), pero conlleva el riesgo de complicaciones relacionadas con la cirugía. Además, no tener el bazo predispone al paciente a infecciones y a trombosis arteriales o venosas. En comparación con un placebo, los agonistas de los receptores de la trombopoyetina como el *romiplostim* aumentan el recuento de plaquetas en un 40% a un 60% más de los pacientes, siempre que el tratamiento se mantenga. Sin embargo, no se ha establecido claramente su eficacia para reducir las hemorragias. Conllevan principalmente un riesgo de trombosis y de trastornos de la médula ósea. En ocasiones, se usa *rituximab* (un anticuerpo monoclonal anti-CD20) [1-7].

¿Qué hay de nuevo?

Los pacientes con trombocitopenia inmunitaria producen anticuerpos antiplaquetarios que atacan a las plaquetas. Los complejos resultantes activan a los receptores Fc, en especial los de los macrófagos, lo que desencadena la destrucción plaquetaria. Después de la administración oral, el *fostamatinib* se metaboliza de manera considerable en el tubo digestivo y se

transforma en un metabolito activo que inhibe varias tirosinas quinasa, en particular la tirosina quinasa esplénica (SYK), una enzima que participa en la activación del receptor Fc. La inhibición de la tirosina quinasa SYK reduce la destrucción plaquetaria causada por los anticuerpos. El *fostamatinib* ha sido autorizado en la UE para tratar a los adultos con una forma crónica de trombocitopenia inmunitaria, cuando han fallado al menos otros tres tratamientos [2,8,9].

En esta situación, ¿reduce el *fostamatinib* las hemorragias y la necesidad de transfusiones de plaquetas? ¿Y a qué costo con relación a los efectos adversos?

Dos ensayos clínicos controlados con placebo. La evaluación clínica del *fostamatinib* se centra en dos ensayos clínicos de doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que duraron 24 semanas e incluyeron, respectivamente, a 76 y 74 pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica que respondieron inadecuadamente a al menos un tratamiento previo. Aproximadamente un tercio de los pacientes se habían sometido a una esplenectomía, y la mitad había recibido al menos tres medicamentos diferentes. Durante el ensayo clínico, se autorizó a los pacientes a seguir tomando algunos medicamentos que se usan para tratar esta enfermedad, siempre que la dosis hubiera sido estable durante las dos semanas previas al comienzo del ensayo clínico. Este fue el caso en aproximadamente la mitad de los pacientes [2,8,10].

No demostró ser eficaz para las hemorragias o a la necesidad de recibir transfusiones de plaquetas. La evaluación de las hemorragias como criterio de valoración de la eficacia se hizo usando dos puntajes. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en los puntajes de los diferentes grupos de pacientes. La hemorragia grave se informó como evento adverso y no como criterio principal de eficacia (se usaron diferentes métodos para reunir los datos, lo que quita solidez a los resultados). Esos eventos se informaron en el 4% de los pacientes tratados con *fostamatinib* frente al 10% de los que recibieron un placebo (no se proveyó ningún análisis estadístico) [10].

Solo dos pacientes de los grupos tratados con *fostamatinib* y dos de los grupos placebo recibieron una transfusión de plaquetas [10]. El criterio de valoración principal fue una “respuesta plaquetaria estable”, que se definió como un recuento de plaquetas de al menos 50.000 por mm³ de sangre en al menos cuatro de las seis ocasiones en las que se tomaron las muestras, entre la semana 14 y la semana 24 del tratamiento. Los pacientes que necesitaron medicación de rescate después de la semana 10 se consideraron “no respondientes”. En el ensayo con 76 pacientes, el 18% en los grupos tratados con *fostamatinib* tuvieron una respuesta plaquetaria estable, frente a ninguno en el grupo placebo (p=0,0261). Los porcentajes en el otro ensayo fueron del 16% frente al 4% (p=0,26) [2,8,10]. En un ensayo, se usó un medicamento de rescate después de la semana 10 de tratamiento en el 14% de los pacientes en los grupos *fostamatinib* frente al 28% en el grupo placebo, y en el 2% frente al 21%, respectivamente, en el otro ensayo (no se proveyó ningún análisis estadístico) [10]. Según el análisis combinado de estos dos ensayos clínicos, el 17% de los pacientes en los grupos tratados con *fostamatinib* tenían una respuesta plaquetaria estable, frente al 2% en los grupos placebo (p=0,0071). En el subgrupo de pacientes que no respondieron a por lo menos tres tratamientos

previos, se observó una respuesta plaquetaria estable en el 14% de los pacientes tratados con *fostamatinib* frente a ninguno en los grupos placebo ($p=0,0287$).

Trastornos gastrointestinales y hepáticos, infecciones e hipertensión. Según los datos preclínicos, el *fostamatinib* inhibe varias tirosinas quinasas, como las relacionadas con el receptor VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) y el RET (“reordenado durante la transfección”), que cumple un papel importante en la formación y la remodelación ósea. Los receptores VEGF también participan en la proliferación vascular del endotelio. Los medicamentos anti VEGF conllevan un riesgo, en particular, de trombosis venosa y arterial, hipertensión, insuficiencia cardíaca, aneurisma arterial y disección arterial, y hemorragias. Durante los estudios en animales que recibieron *fostamatinib*, se informó un aumento de la presión arterial y alteraciones cartilaginosa y de la osificación, así como trastornos hematológicos que incluyen la linfopenia [8,9,11].

En los dos ensayos clínicos que se analizan arriba, se informaron eventos adversos en el 83% de los pacientes en los grupos tratados con *fostamatinib* frente al 75% en los grupos placebo. Los eventos informados con más frecuencia en los grupos de *fostamatinib* fueron: trastornos gastrointestinales (41% frente al 21% en los grupos placebo), sobre todo diarrea, náuseas y dolor abdominal; neutropenia (7% frente a 0%); infecciones (30% frente al 21%); hipertensión (27,5% frente al 12,5%); trastornos hepáticos, incluyendo transaminasas elevadas (14% frente a 0%) e hiperbilirrubinemia (2% frente a 0%) [8,9].

¿Trastornos óseos? En los dos ensayos clínicos descritos arriba, no se informaron alteraciones cartilaginosa o de la osificación con el *fostamatinib*. Sin embargo, el número de pacientes incluidos fue reducido y el tratamiento duró solo unos pocos meses, a pesar de que el *fostamatinib* está diseñado para uso a largo plazo. Dada la posibilidad de que el *fostamatinib* tenga efectos inhibidores de la formación y la remodelación ósea, el resumen de las características del producto (RCP) recomienda monitorear de cerca a los pacientes que padezcan osteoporosis, a los que tengan fracturas y a los adultos jóvenes en los que aún no haya ocurrido la fusión epifisaria [8,9].

Alto riesgo de interacciones farmacológicas. El metabolito activo principal del *fostamatinib* es metabolizado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, y también es un sustrato de la glucoproteína P. Por lo tanto, se pueden esperar numerosas interacciones farmacocinéticas con los inhibidores o los inductores de estas proteínas, lo que conlleva un aumento de los efectos adversos del *fostamatinib* o una reducción de su eficacia [9].

El *fostamatinib* inhibe a la proteína transportadora BCRP (proteína resistente al cáncer de mama), a la glucoproteína P y a la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 [8,9]. Por tanto, se puede esperar una acumulación de los medicamentos que son sustratos de estas proteínas y, por ende, un aumento de sus efectos adversos cuando se administran en combinación con el *fostamatinib*.

Evitarlo en mujeres que están embarazadas o que podrían quedar embarazadas. Cuando se administró *fostamatinib* a animales, se informó un aumento de la mortalidad embriofetal, retraso del crecimiento intrauterino, y malformaciones (principalmente renales, urogenitales, vasculares y esqueléticas) [8,9].

Se informaron muy pocos embarazos en las mujeres que habían recibido *fostamatinib*. Dado que no se ha demostrado su eficacia clínica, no se debería administrar *fostamatinib* a mujeres embarazadas. El RCP dice que las mujeres que podrían quedar embarazadas deben usar anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y durante al menos un mes después de recibir la última dosis [8,9].

En la práctica

Según los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica, el *fostamatinib* aumenta el recuento de plaquetas en pocos pacientes, pero no se ha demostrado que reduzca las hemorragias o la necesidad de transfusiones de plaquetas. Es más, el *fostamatinib* actúa sobre varios órganos diferentes y conlleva un riesgo alto de diarrea, hipertensión, neutropenia e infecciones, así como de daño hepático. Aún no se ha aclarado su potencial para causar trastornos óseos a largo plazo.

En la práctica, a comienzos de 2022, parece recomendable restringir el uso de este medicamento a las investigaciones clínicas.

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

Revisión de la literatura hasta el 7 de enero de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Romiplostim - Nplate° and chronic immune thrombocytopenia from one year of age” *Prescrire Int* 2021; **30** (222): 13.
2. HAS - Commission de la transparence “Avis-Tavlesse” 16 December 2020: 44 pages.
3. HAS “Protocole national de diagnostic et de soin. Purpura thrombopénique immunologique de l’enfant et de l’adulte” May 2017: 74 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Romiplostim. Thrombocytopenic purpura: for selected patients, with close monitoring” *Prescrire Int* 2009; **18** (104): 246.
5. Prescrire Editorial Staff “Eltrombopag. Idiopathic thrombocytopenic purpura after treatment failure: romiplostim is a better option” *Prescrire Int* 2010; **19** (105): 15.
6. Arnold DM et al “Immune thrombocytopenia in adults: second-line and subsequent therapies” UpToDate. www.uptodate.com accessed 23 December 2021: 41 pages.
7. Prescrire Rédaction “Eltrombopag (Revolade°) et thrombopénie immunitaire chronique dès l’âge d’un an. Incertitudes sur l’efficacité clinique et les effets indésirables à long terme” *Rev Prescrire* 2018; **38** (416): 410-413. 8- EMA - CHMP “Public assessment report for Tavlesse. EMEA/H/C/005012/0000” 14 November 2019: 166 pages.
8. EMA “SPC-Tavlesse” 10 January 2021: 18 pages.
9. US FDA - CDER “Application number 209299Orig1s000. Multi-discipline review” 15 May 2018: 331 pages.
10. Prescrire Rédaction “Bévacizumab” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2022.

Ipilimumab (Yervoy) y nivolumab (Opdivo), combinados con otros citotóxicos, como tratamiento de primera línea para algunos cánceres de pulmón

Rev Prescrire 2022; 31 (237): 124

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: pembrolizumab, inmunostimulante, inhibidor de los puntos de control inmunitario, cáncer e pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, Keytruda,

En un único ensayo clínico comparativo sin enmascaramiento con 719 pacientes, la combinación de *ipilimumab* y *nivolumab* con la quimioterapia basada en platino alargó la mediana de supervivencia en aproximadamente 3 meses, a costa de un aumento de los efectos adversos graves. La evaluación de esta combinación es menos sólida que la del *pembrolizumab*, que se basó en varios ensayos clínicos comparativos que demostraron un aumento de la supervivencia.

YERVOY - solución de *ipilimumab* para dilución para infusión intravenosa

OPDIVO – solución de *nivolumab* para dilución para infusión intravenosa

Bristol-Myers Squibb

■ **Inmunostimulante inhibidor de los puntos de control inmunitario; anti-CTLA-4 (*ipilimumab*) y anti-PD-1 (*nivolumab*)**

■ **Nueva indicación:** *ipilimumab* y *nivolumab*, en combinación con dos ciclos de quimioterapia basada en platino, como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos con tumores sin mutación EGFR o traslocación ALK. [procedimiento centralizado UE]

■ **Nueva dosis:** 360 mg de *nivolumab* cada 3 semanas, junto con 1 mg/kg de *ipilimumab* cada 6 semanas y dos ciclos de quimioterapia a base de platino cada 3 semanas. Después de los dos ciclos de quimioterapia, se sigue la terapia con *nivolumab* e *ipilimumab* con la misma pauta posológica, durante un máximo de 2 años.

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico que no han recibido un tratamiento previo durante esta etapa de la enfermedad, la elección del tratamiento depende, en particular, de la proporción de tumores que expresen la proteína PD-L1 (ligando 1 de muerte celular programada), que se une a su receptor, PD-1. Cuando esta proporción es inferior al 50%, en dos ensayos clínicos comparativos, la combinación de *pembrolizumab* (Keytruda, un inmunostimulante inhibidor de los puntos de control inmunitario anti-PD-1) con la quimioterapia basada en platino alargó la mediana de supervivencia de 5 a 11 meses —comparado con la quimioterapia basada en platino en monoterapia— con un aumento de los efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario. Cuando la proporción es superior al 50%, el *pembrolizumab* en monoterapia es más efectivo que la quimioterapia basada en platino: en dos ensayos clínicos comparativos alargó la mediana de supervivencia en aproximadamente 1 año, sin un aumento de los efectos adversos graves [1].

Ipilimumab y *nivolumab* son dos anticuerpos monoclonales que actúan como inhibidores de los puntos de control inmunitario. Se han autorizado como inmunostimulantes para tratar varios tipos de cáncer [2]. El *ipilimumab* se dirige al antígeno CTLA-4, que bloquea la activación de los linfocitos T citotóxicos, mientras que el *nivolumab* (al igual que el *pembrolizumab*) bloquea el receptor PD-1 [2]. La UE ha autorizado la combinación de *ipilimumab* y *nivolumab* para usarse en combinación con la quimioterapia basada en platino, como tratamiento de primera línea de algunos pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, sin importar la proporción de tumores que expresen la proteína PD-L1 [2,3].

Como los medicamentos se desarrollaron simultáneamente, la combinación de *ipilimumab* + *nivolumab* no se ha comparado directamente con *pembrolizumab* [2,3]. La nueva autorización se basa en un ensayo clínico sin enmascaramiento en 719 pacientes que recibieron dos ciclos de *ipilimumab* + *nivolumab* + quimioterapia basada en platino (seguido de tratamiento con *ipilimumab* + *nivolumab* por un máximo de 24 meses) o cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino [2,3]. En un análisis preliminar, que se planeó en el protocolo del estudio y se realizó después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 10 meses, la mediana de supervivencia global (el criterio de valoración primario) se alargó 14,1 meses en el grupo tratado con *ipilimumab* + *nivolumab*, frente a 10,7 meses en el grupo que recibió solo la quimioterapia. Ya que esta diferencia fue estadísticamente significativa, se consideró que este análisis era el definitivo [2,3]. Se estimó que la tasa de supervivencia de 1 año fue de 63% en el grupo tratado con *ipilimumab* + *nivolumab*, frente a 47% en el otro grupo [3].

Este ensayo clínico sin enmascaramiento no reveló ningún efecto adverso desconocido de *ipilimumab* + *nivolumab*. Estos dos inmunostimulantes conllevan un riesgo de trastornos inmunitarios que afectan varios órganos, principalmente [2]. En el grupo de *ipilimumab* + *nivolumab*, aproximadamente el 29% de los pacientes experimentaron al menos un efecto adverso grave (incluyendo neutropenia febril, diarrea, lesión hepática aguda, colitis e insuficiencia suprarrenal) frente al 18% en el grupo que recibió solo la quimioterapia [2].

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

Revisión de la literatura hasta el 14 de octubre de 2021

1. Prescrire Editorial Staff “Pembrolizumab - Keytruda°. With cytotoxic drugs in metastatic lung cancer: useful first-line combination when PD-L1 expression is low” *Prescrire Int* 2020; **29** (212): 37-38.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Yervoy-Opdivo. EMEA/H/C/ WS1783” 17 September 2020: 157 pages.
3. HAS - Commission de la transparence “Avis-Opdivo et Yervoy” 16 June 2021: 29 pages.

Nintedanib (Ofev) para varios tipos de fibrosis pulmonar

Rev Prescrire 2022; 31 (237): 119

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)***Tags: inhibidor de la VEGF, inhibidor tirosin quinasa, esclerosis sistémica,****No es aceptable**

No hay evidencia de que alargue la supervivencia ni de que reduzca las exacerbaciones, pero tiene los efectos adversos de un inhibidor VEGF.

El *nintedanib* (Ofev - Boehringer Ingelheim) inhibe varias tirosinas quinasa. Tiene efectos antifibróticos y antiangiogénicos [1]. Ya estaba autorizado en la UE para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (un tipo de enfermedad pulmonar intersticial fibrótica) y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica. Ahora ha sido autorizado para tratar otras formas de enfermedad pulmonar intersticial fibrótica en las que se desconoce la causa del empeoramiento [2,3].

Se evaluó la efectividad de *nintedanib* para tratar este problema clínico en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo con una muestra de 633 adultos [2]. A las 52 semanas (el análisis principal, según el protocolo), no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la proporción de pacientes que murieron (aproximadamente el 5%), en la incidencia de las exacerbaciones (5% frente a 7%) o en el estado de salud informado por los mismos pacientes. La disminución media de la capacidad vital forzada fue más baja en el grupo tratado con *nintedanib*. Pero la importancia clínica de esta diferencia es muy incierta (alrededor de 100 ml, con una capacidad

vital forzada media de 2330 ml antes de empezar el tratamiento) [2]. Según los datos obtenidos tras algunos meses más de seguimiento, la proporción de pacientes que continuaban con vida y que no habían tenido una exacerbación fue un poco más alta en el grupo tratado con *nintedanib*, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa [2-5].

El *nintedanib* expone a los pacientes a los numerosos efectos adversos de los medicamentos que inhiben la angiogénesis, incluyendo: trombosis venosa o arterial, hipertensión, hemorragias, perforaciones gastrointestinales y dificultades para la cicatrización de las heridas. También puede causar lesiones hepáticas y trastornos gastrointestinales, que algunas veces llevan a la deshidratación [2,4]. Se informaron casos de proteinuria y microangiopatía trombótica [4]. En el ensayo clínico descrito anteriormente, 20% de los pacientes en el grupo de *nintedanib* descontinuaron el tratamiento por un evento adverso, frente al 10% en el grupo placebo [2].

Revisión de la literatura hasta el 11 de octubre de 2021

1. "Nintedanib (Ofev^o) in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease" *Prescrire Int* 2021; 30 (231): 263.
2. EMA - CHMP "Public assessment report for Ofev. EMEA/H/C/003821/II/0027" 28 May 2020: 116 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Ofev" 16 December 2020: 29 pages.
4. European Commission "SPC-Ofev" 18 August 2021: 28 pages.
5. US FDA "Full prescribing information-Ofev" October 2020: 27 pages.

Pegvaliasa (Palynziq) para la fenilcetonuria

Rev Prescrire 2022; 31 (239): 182

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)***Tags: fenilalanina, sapropterina, análogo sintético de la tetrahidrobiopterina endógena**

Reduce los niveles de fenilalanina en la sangre, pero su eficacia clínica no se ha demostrado; además, provoca reacciones anafilácticas

Se reserva la valoración

En pacientes con fenilcetonuria, la *pegvaliasa* ha demostrado ser eficaz para reducir los niveles de fenilalanina en sangre, el criterio de laboratorio principal, pero no tuvo efectos sobre los criterios de valoración clínica. Por otra parte, al ser una proteína de origen bacteriano, la *pegvaliasa* conlleva un riesgo de efectos adversos muy frecuentes, que se informaron en más del 75% de los pacientes en ensayos clínicos: en ocasiones, fueron trastornos graves como reacciones anafilácticas (9%). Tomando en cuenta todos estos factores, a principios de 2022 el balance riesgo-beneficio de la *pegvaliasa* es incierto. Su uso se debería restringir al contexto de las investigaciones clínicas.

PALYNZIQ - pegvaliasa solución para inyección subcutánea
• **2,5 mg, 10 mg o 20 mg** de enzima por jeringa precargada

Biomarin

■ Tratamiento de sustitución enzimática

■ Indicación: "tratamiento de pacientes de 16 años o más con fenilcetonuria con control inadecuado de la fenilalanina en sangre (niveles de fenilalanina en sangre superiores a 600 micromol/l) a pesar del tratamiento previo con las opciones de tratamiento disponibles. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ Dosis: Fase de inducción: 2,5 mg una vez a la semana durante cuatro semanas. Fase de ajuste de la dosis: aumento gradual de la dosis y de la frecuencia de la inyección a lo largo de varias semanas, hasta que se alcanza un nivel de fenilalanina de 120 a 600 micromol/l con inyecciones diarias. Fase de mantenimiento: inyecciones diarias que no excedan los 60 mg por día.

Para prevenir las reacciones de hipersensibilidad, hay que administrar un antihistamínico H1, un antihistamínico H2 y un antipirético antes de cada administración, al menos durante las fases de inducción y de aumento de la dosis.

Comparar antes de decidir. La fenilcetonuria es un trastorno hereditario raro que afecta el metabolismo de la fenilalanina, un aminoácido esencial [1]. Se asocia a la deficiencia de la

fenilalanina-hidroxilasa, la enzima hepática que metaboliza la fenilalanina. Esta deficiencia produce una acumulación de fenilalanina en el organismo, lo que afecta sobre todo el desarrollo del cerebro y acarrea el riesgo de padecer dificultades de aprendizaje y trastornos neuropsiquiátricos [1-3]. En Francia y en muchos otros países se realizan exámenes de rutina para detectar esta enfermedad poco después del nacimiento [1].

El tratamiento de la fenilcetonuria se basa en una dieta muy restrictiva baja en fenilalanina (que excluye en particular a los alimentos de origen animal), que se debe comenzar tan pronto como sea posible después del nacimiento y se debe continuar al menos durante toda la niñez [1-3]. A pesar de las dificultades inherentes a esta dieta, los especialistas recomiendan que se continúe de manera indefinida debido a las complicaciones que se han observado en algunos pacientes adultos cuando se discontinúa, por ejemplo: complicaciones neurológicas (trastornos motores, convulsiones, deterioro de la concentración y la memoria) y problemas de salud mental (ansiedad, depresión, fobias). Estos especialistas recomiendan que, a partir de los 12 años, se trate de alcanzar un nivel de fenilalanina en sangre de entre 120 y 600 micromol/l [2,3].

Pembrolizumab (Keytruda) como tratamiento de primera línea para algunos cánceres colorrectales metastásicos

Rev Prescrire 2022; 31 (238): 152

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: fluorouracilo, oxaliplatino, FOLFOX, irinotecán, FOLFIRI

Nada nuevo

En un ensayo clínico con 307 pacientes que lo comparó con diferentes tratamientos quimioterápicos, no se demostró una reducción de la mortalidad; en algunos casos, provocó efectos adversos autoinmunes graves. El descubrimiento de una frecuencia más baja de efectos adversos graves en el grupo de *pembrolizumab* pierde solidez porque este estudio se realizó sin enmascaramiento.

Keytruda - *pembrolizumab* concentrado para solución para infusión intravenosa

MSD

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

■ **Nueva indicación:** como monoterapia “para tratamiento de primera línea de los cánceres metastásicos con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o con cáncer colorrectal con deficiencias del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR) en adultos” [UE procedimiento centralizado]

El tratamiento de primera línea habitual para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico es la quimioterapia citotóxica basada en *fluorouracilo*, a veces en combinación con *oxaliplatino* (protocolo “FOLFOX”) o con *irinotecán* (protocolo “FOLFIRI”). Se debería considerar la combinación con un inhibidor de EGFR (epidermal growth factor receptor) como *cetuximab* cuando las células tumorales no tienen una mutación genética en la familia de genes RAS. Combinar la quimioterapia con un inhibidor VEGF (factores de crecimiento endotelial vascular) como *bevacizumab* no prolonga la supervivencia.

La *sapropterina*, un análogo sintético de la tetrahidrobiopterina endógena (un cofactor de la fenilalanina hidroxilasa) parece permitir que se relajen las restricciones de la dieta baja en fenilalanina en algunos pacientes, pero a costa de efectos adversos, en particular de trastornos gastrointestinales [1,4,5].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Biomarin nos envió artículos publicados y elementos del empaquetado.

Revisión de la literatura hasta el 9 de febrero de 2022

1. Prescrire Rédaction “Saproptérine (Kuvan°) et phénylcétonurie chez les enfants âgés de moins de 4 ans. Régime assoupli chez certains enfants “répondeurs”” *Rev Prescrire* 2017; **37** (405): 496-498.
2. Filière maladies rares G2M “Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Phénylcétonurie” May 2018: 49 pages.
3. van Wegberg AMJ et al. “The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment” *Orphanet J Rare Dis* 2017; **12**: 162 (complete digital version: 56 pages).
4. HAS - Commission de la transparence “Avis-Palynziq” 18 November 2020: 45 pages.
5. Prescrire Editorial Staff “Sapropterin. Phenylketonuria: for a minority of patients” *Prescrire Int* 2010; **19** (107): 101-104.

Tanto el *cetuximab* como el *bevacizumab* conllevan un riesgo de efectos adversos graves que afectan la calidad de vida [1].

En el cáncer colorrectal, las células tumorales a veces tienen anomalías genéticas específicas que provocan una deficiencia de las proteínas que participan en la reparación de los apareamientos erróneos del ADN. Estas proteínas cumplen una función importante en prevenir que ocurran errores en la secuenciación del ADN. Cuando estos errores involucran a secuencias cortas de ADN que se repiten decenas de veces en el genoma (las llamadas secuencias de microsatélites), la inestabilidad de microsatélites se considera “alta”. En las células cancerosas de aproximadamente un 4% de los pacientes con cáncer colorrectal hay una inestabilidad de microsatélites alta, o un sistema deficiente de reparación de apareamientos del ADN [2,4]. No se demostró que este estado tumoral afecte las diferentes modalidades del tratamiento [2,3].

El *pembrolizumab* es un anticuerpo inmunoestimulante dirigido contra el receptor PD-1 en algunos linfocitos T [2]. Ya estaba autorizado en la UE para tratar diferentes tipos de cáncer, y ahora también se ha autorizado como monoterapia para el tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, cuando las células cancerosas expresan una inestabilidad de microsatélites alta o una deficiencia en el sistema de reparación de apareamientos del ADN. Cabe destacar que en este tipo de tumores parece haber una sobreexpresión de los receptores PD-1 [2,4].

La evaluación del *pembrolizumab* para este problema clínico se basa en un ensayo clínico aleatorizado en 307 pacientes que, en general, tenían un buen estado de salud [2,3]. Se los aleatorizó, sin enmascaramiento, para recibir *pembrolizumab* o

quimioterapia FOLFOX o FOLFIRI, con o sin *cetuximab* o *bevacizumab*, según la preferencia del investigador. El 70% de los pacientes en el grupo control recibieron un tratamiento que incluía *bevacizumab*. Después de una mediana de seguimiento de 28 meses, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad global (uno de los dos criterios de valoración principales): 37% en el grupo de *pembrolizumab* frente a 45% en el grupo de quimioterapia. En el momento de hacer este análisis, el 36% de los pacientes en el grupo tratado con quimioterapia habían recibido *pembrolizumab* después de que la enfermedad empeorara, lo que reduce las posibilidades de detectar cualquier diferencia entre los grupos, si la hubiera. La mediana de tiempo hasta el progreso radiológico del cáncer (que representa un 80% de los eventos) o la muerte fue de 16,5 meses en el grupo tratado con *pembrolizumab* frente a 8,2 meses en el grupo tratado con quimioterapia ($p=0,0002$) [2].

El *pembrolizumab* acarrea principalmente un riesgo de trastornos autoinmunes —relacionado con sus efectos inmunoestimulantes— que afectan a varios órganos. Se han informado aumentos transitorios del tamaño de los tumores durante el primer mes del tratamiento con *pembrolizumab* [5,6]. En el ensayo clínico descrito arriba, el análisis de los efectos adversos es problemático: el estudio no fue enmascarado, y el 81% de los pacientes tratados con quimioterapia también recibieron *bevacizumab* o *cetuximab*, lo que aumentó el riesgo de padecer efectos adversos en comparación con quienes recibieron solo la quimioterapia. No hay datos específicos disponibles sobre el tipo de quimioterapia que recibió el grupo control [2].

Durante los cuatro meses del ensayo clínico, hubo más muertes en el grupo de *pembrolizumab* que en el grupo tratado con quimioterapia: 19 muertes (es decir, 12% de los pacientes) frente a 13 muertes (es decir, 8%) respectivamente. Según la EMA, no fue posible determinar los factores responsables de este aumento temprano de la mortalidad, pero no se puede descartar la posibilidad de que se haya relacionado con la diferencia en el crecimiento tumoral [2].

El ensayo clínico no reveló ningún efecto adverso desconocido de *pembrolizumab* [2,3,5]. Aproximadamente el 41% de los pacientes en el grupo tratado con *pembrolizumab* habían padecido al menos un efecto adverso grave, frente al 52% en el grupo tratado con quimioterapia [2].

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

Revisión de la literatura hasta el 6 de diciembre de 2021

1. Prescrire Editorial Staff “Targeted therapies for metastatic colorectal cancer. A weak or uncertain effect on survival, with a risk of serious adverse effects” *Prescrire Int* 2018; **27** (198): 274-275.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Keytruda. EMEA/H/C/003820/ II/0091” 10 December 2020: 100 pages.
3. HAS - Commission de la transparence “Avis-Keytruda” 2 June 2021: 30 pages.
4. Frucht H et al. “Molecular genetics of colorectal cancer” UpToDate. www.uptodate. com accessed 15 November 2021: 47 pages.
5. European Commission “SPC-Keytruda” 15 November 2021: 183 pages.
6. Prescrire Rédaction “Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

Pertuzumab + trastuzumab (Phesgo) mediante inyección subcutánea para algunos tipos de cáncer de mama

Rev Prescrire 2022; 31 (237): 123

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: anticuerpos monoclonales anti-HER2, cáncer de mama HER2 positivo

Ofrece una ventaja

Las inyecciones subcutáneas son más rápidas que las de administración por vía intravenosa. En Europa, esta combinación se utiliza únicamente en entornos hospitalarios. El balance riesgo-beneficio de *pertuzumab* + *trastuzumab* solo es favorable para las mujeres con cáncer de mama que no se puede operar.

PHESGO - *pertuzumab* + *trastuzumab* solución para inyección subcutánea

• **600 mg** o **1200 mg** de *pertuzumab* + **600 mg** de *trastuzumab*, en 10 ml o 15 ml de solución por vial

Roche

■ **Antineoplásicos; anticuerpos monoclonales anti-HER2**

■ **Indicaciones:** cáncer de mama HER2 positivo, en combinación con quimioterapia citotóxica, como tratamiento neoadyuvante o adyuvante antes o después de la cirugía, o como tratamiento de primera línea para la enfermedad inoperable. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** una inyección subcutánea cada 3 semanas, la primera inyección se hace con 1200 mg de *pertuzumab* + 600 mg de *trastuzumab* (se administra durante un periodo de 8 minutos), y

600 mg de *pertuzumab* + 600 mg de *trastuzumab* para las inyecciones siguientes (se administran en 5 minutos).

Tanto *pertuzumab* como *trastuzumab* son anticuerpos monoclonales anti-HER2. En la UE, se ha autorizado el uso de esta combinación en mujeres con cáncer de mama que sobreexpresa la proteína HER2, además de la quimioterapia citotóxica en diferentes situaciones clínicas [1-4]. Al principio, *pertuzumab* y *trastuzumab* se comercializaban como dos productos por separado; *pertuzumab* se administraba mediante infusiones intravenosas (i.v.) y *trastuzumab* mediante infusiones intravenosas o subcutáneas (s.c.) [4].

En la UE, se ha autorizado una solución para administrarse como inyecciones s.c. que contiene una combinación de *pertuzumab* y *trastuzumab* (es decir, una combinación en dosis fijas) [5].

Esta combinación en dosis fijas se evaluó principalmente en un estudio con 500 pacientes que recibieron un tratamiento quirúrgico para el cáncer de mama, frente a la misma combinación de medicamentos administrados por separado mediante infusiones intravenosas [4]. Como los criterios de valoración eran mayormente variables farmacocinéticas y todos los pacientes recibieron *pertuzumab* + *trastuzumab*, este estudio no aporta nueva información sobre la eficacia de esta

combinación. Previamente habíamos concluido que el balance riesgo-beneficio de esta combinación solo es favorable para las mujeres con cáncer de mama inoperable [1-3].

En este estudio, la información sobre los efectos adversos es de baja calidad, porque no hubo enmascaramiento. Se informó un evento adverso en el 20% de los pacientes, sin diferencia entre los grupos [4]. Como podía esperarse, las reacciones en el lugar de la inyección (principalmente dolor y eritemas, que no se consideraron graves) fueron más frecuentes en el grupo que recibió las inyecciones s.c. (se informaron en el 16% de los pacientes, frente al 1% de los que recibían infusiones i.v.), mientras que las reacciones sistémicas asociadas a la administración fueron menos frecuentes con las inyecciones s.c. (1% frente a 11%) [4,5].

Los pacientes prefirieron la vía subcutánea. Una infusión i.v. de *pertuzumab* o *trastuzumab* dura de 60 a 90 minutos [4]. La duración recomendada para las inyecciones s.c. de la combinación de *pertuzumab* + *trastuzumab* es de 8 minutos para la primera inyección y 5 minutos para las inyecciones posteriores [5]. La frecuencia de la administración es la misma: una vez cada 3 semanas [1-3,5].

Un ensayo clínico “cruzado” sin enmascaramiento en una muestra de 160 pacientes comparó el uso subcutáneo de *pertuzumab* + *trastuzumab* como combinación en dosis fija frente a la misma combinación de medicamentos, pero administrando cada componente por separado por vía

intravenosa. Se pidió la opinión de los pacientes respecto del tratamiento; en ese momento, no estaban recibiendo medicación citotóxica [6]. El 85% de las pacientes prefirió la vía s.c. [6]

En la UE, la combinación en dosis fija para uso s.c. se limita a contextos hospitalarios, al igual que las soluciones para infusión i.v. El tiempo que se pasa en el hospital también tiene que contemplar un período de observación después de la inyección (de 15 a 30 minutos) y el tiempo que se necesite para administrar cualquier medicamento citotóxico concomitantemente.

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

Revisión de la literatura hasta el 10 de octubre de 2021

1. Prescrire Editorial Staff “Pertuzumab before breast cancer surgery. Co administered with trastuzumab: no benefit but more adverse effects” *Prescrire Int* 2017; 26 (184): 176-177.
2. Prescrire Editorial Staff “Pertuzumab - Perjeta® after surgery for some breast cancers at high risk of recurrence” *Prescrire Int* 2019; 28 (210): 292.
3. Prescrire Editorial Staff “Pertuzumab and metastatic breast cancer. Longer survival confirmed, but cardiac risks to be monitored” *Prescrire Int* 2017; 26 (184): 178-179.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Phesgo. EMEA/H/C/005386/0000” 12 November 2020: 113 pages.
5. EMA “SPC-Phesgo” 23 September 2021: 37 pages.
6. HAS - Commission de la Transparence “Avis-pertuzumab/trastuzumab” 24 March 2021: 30 pages.

Tralokinumab (Adtralza) para la dermatitis atópica en adultos

Rev Prescrire 2022; 31 (239): 183-184

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: dupilumab, inmunosupresor, anticuerpo monoclonal anti-interleucina 13, ciclosporina, tralokinumab

Nada nuevo

No se lo comparó con otro inmunosupresor, y tiene un perfil de efectos adversos similar al del *dupilumab*

ADTRALZA - tralokinumab solución para inyección subcutánea

• **150 mg** de *tralokinumab* en jeringa precargada
Leo Pharma

■ **Inmunosupresor; anticuerpo monoclonal anti-interleucina 13**

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

■ **Dosis:** Dosis inicial de 600 mg (cuatro inyecciones de 150 mg), seguidas de 300 mg (dos inyecciones de 150 mg) administradas cada dos semanas. Para los pacientes que consigan un aclaramiento total o parcial de la piel después de 16 semanas de tratamiento, se puede considerar la administración cada cuatro semanas.

Cuando el eccema atópico (dermatitis atópica) sigue siendo muy problemático a pesar de la aplicación asidua de emolientes o de corticoesteroides tópicos en una dosis adecuada, en ocasiones se

puede considerar el uso de un inmunosupresor. Desde finales de la década de 1990, se ha autorizado la *ciclosporina* por vía oral para este problema clínico, y suele ser el medicamento de elección a pesar de sus limitaciones: su eficacia a corto plazo y la recurrencia gradual de los síntomas una vez que se discontinúa el tratamiento. Acarrea principalmente un riesgo de nefrotoxicidad, hipertensión y trastornos neurológicos (temblores, ataxia, confusión, convulsiones, etc.) [1-5].

Para los pacientes en los que se considera que la eficacia de la *ciclosporina* es inadecuada o cuando los efectos adversos son demasiado molestos, el *dupilumab* —un inmunosupresor— es una alternativa. Es un anticuerpo monoclonal que se dirige contra los receptores de la interleucina 4 y la interleucina 13. En cuatro ensayos clínicos controlados con placebo que incluyeron a un total de 2444 adultos, del 40% al 50% de los pacientes tratados con *dupilumab* se consideraron “respondientes”, es decir, sus síntomas habían desaparecido o eran más leves, en comparación con el 10% al 20% en los grupos placebo [1-4].

El *tralokinumab* es un inmunosupresor inhibidor de la interleucina 13 que se ha autorizado en la UE para tratar a los adultos que padecen eczema atópico y que son candidatos a tratamiento sistémico [2,6].

La evaluación clínica del *tralokinumab* para este problema no incluye un ensayo clínico que lo compare con otro

inmunosupresor, aunque esa opción es factible. De hecho, la EMA recomendó que la empresa realizara un ensayo clínico de esa naturaleza. Sin embargo, la agencia aceptó la decisión de la empresa, basada en el pretexto de que no existe un comparador para tratar la dermatitis atópica “universalmente aceptado” [2].

Su evaluación se basa principalmente en cuatro ensayos clínicos de doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que incluyeron a un total de 2253 pacientes con eczema atópico de grave a muy grave [2,3].

En un ensayo clínico con 277 pacientes, el tratamiento con *ciclosporina* fracasó (porque la eficacia se consideró inadecuada o porque los efectos adversos se consideraron excesivamente problemáticos) o no se pudo administrar por una contraindicación. Los pacientes recibieron *tralokinumab* junto con un corticoesteroide tópico, o un placebo junto con un corticoesteroide tópico. Después de 16 semanas de tratamiento, la proporción de “respondientes”, es decir, de pacientes que habían experimentado una mejora de al menos un 75% —según un puntaje que evaluó la intensidad y la extensión del eccema— fue del 64% en el grupo tratado con *tralokinumab* frente al 51% en el grupo placebo ($p=0.018$).

En los otros tres ensayos clínicos, más de la mitad de los pacientes habían recibido previamente un inmunosupresor, principalmente un corticoesteroide sistémico o *ciclosporina*, aunque no se declaró la razón por la que se discontinuó el medicamento. El *tralokinumab* se evaluó como monoterapia o en combinación con un corticoesteroide tópico. Dependiendo del estudio, la evaluación de la respuesta al tratamiento se basó o bien en el criterio de valoración comentado anteriormente o en otro puntaje que mide el aclaramiento completo o casi completo de la piel. Después de 16 semanas de tratamiento, la proporción de respondientes fue de entre el 16% y el 56% en los grupos tratados con *tralokinumab*, frente a entre el 7% y el 36% en los grupos placebo, dependiendo del puntaje que se usó y del ensayo clínico, es decir, hubo una proporción de respondientes aproximadamente de un 10% a un 20% mayor en términos absolutos en los grupos de *tralokinumab* que en los de placebo (diferencias estadísticamente significativas) [2,3].

En estos tres ensayos clínicos, después de las 16 semanas de tratamiento, los respondientes en el grupo que recibió *tralokinumab* se asignaron aleatoriamente a dos grupos para recibir *tralokinumab* cada dos semanas o cada cuatro semanas durante un período de 16 a 36 semanas adicionales. Los

respondientes en el grupo que recibió un placebo siguieron recibiendo un placebo. La pauta posológica de “una dosis cada cuatro semanas” aún se incluye en el resumen de las características del producto (RCP) aunque su beneficio en comparación con un placebo no se demostró en estos ensayos clínicos [2,3].

El *tralokinumab* tiene un mecanismo de acción similar al del *dupilumab*. Por lo tanto, se puede prever que sus perfiles de efectos adversos sean similares. El *dupilumab* conlleva principalmente un riesgo de: efectos inmunosupresores que pueden acarrear infecciones e incluso cáncer a largo plazo; trastornos oculares, incluyendo conjuntivitis; reacciones en el sitio de la inyección; reacciones de hipersensibilidad; y dolor de cabeza. Los ensayos clínicos descritos arriba demuestran que el *tralokinumab* tiene este mismo perfil de efectos adversos a corto plazo [2,3,6,7].

Al igual que otros inmunosupresores, el *tralokinumab* puede reducir la eficacia de las vacunas y conlleva un riesgo de diseminación de infecciones después de la vacunación con una vacuna viva atenuada [6,7].

Dada la falta de datos, no se debería administrar *tralokinumab* a mujeres que están embarazadas o que podrían quedar embarazadas [2,6].

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

Revisión de la literatura hasta el 3 de febrero de 2022

1. Prescrire Editorial Staff “Baricitinib (Olumiant^o) in atopic eczema in adults” *Prescrire Int* 2022; **31** (235): 73-74.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Adtralza. EMEA/H/C/005255/0000” 22 April 2021: 160 pages.
3. HAS - Commission de la transparence “Avis-Adtralza” 27 October 2021: 51 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Dupilumab - Dupixent^o. In adults with atopic dermatitis: an option for very troublesome eczema after failure of ciclosporin” *Prescrire Int* 2019; **28** (204): 121.
5. Prescrire Rédaction “Ciclosporine (Néoral^o, Sandimmun^o) et dermatite atopique. Ultime recours pour certains adultes” *Rev Prescrire* 2000; **20** (206): 332-335.
6. European Commission “SPC-Adtralza” 17 June 2021: 16 pages.
7. Prescrire Rédaction “Dupilumab” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

Proteína de cacahuete (Palforzia) para desensibilización oral

Rev Prescrire 2022; **31** (238): 153-156

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: alergia las nueces, alergia al cacahuete, urticaria, angioedema, adrenalina, semilla del cacahuete, *Arachis hypogaea*

Aumento de la incidencia de las reacciones alérgicas en la vida diaria

No es aceptable

En dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en los que participaron 671 pacientes de 4 a 17 años con alergia a los cacahuets, la desensibilización oral con un producto a base de *proteína de cacahuete* redujo la incidencia y la intensidad de los síntomas de la alergia en una prueba de tolerancia realizada en un hospital, después de tres a seis meses de tratamiento con una dosis estable. Al igual que en otros ensayos clínicos que han evaluado la desensibilización a los cacahuets, esta *proteína de cacahuete* expuso a los pacientes al riesgo de padecer más

reacciones alérgicas en su vida diaria, incluyendo reacciones que requirieron la administración de *adrenalina*. En general, el balance riesgo-beneficio de la desensibilización al cacahuete es desfavorable, y este producto a base de *proteína de cacahuete* no es la excepción. Las medidas de primera línea para este problema clínico, a falta de una mejor alternativa, siguen siendo una dieta sin cacahuets y el acceso a las plumas de *adrenalina*.

Palforzia – *proteína de cacahuete* en polvo, para su administración oral, en cápsulas para abrir o en sobres

- **0,5 mg, 1 mg, 10 mg, 20 mg o 100 mg** por cápsula de *proteína de cacahuete*, en forma de polvo de semilla de *Arachis hypogaea* L.
- **300 mg** por sobre de *proteína de cacahuete*, en forma de polvo de semilla de *Arachis hypogaea* L.

Aimmune Therapeutics

■ Alérgeno de cacahuete

■ **Indicación:** alergia confirmada a los cacahuets en “*pacientes de 4 a 17 años (...)* junto con una dieta sin cacahuets”. El tratamiento “*se puede continuar en pacientes mayores de 18 años*”. [procedimiento centralizado UE]

■ Dosis:

- fase de escalada de la dosis inicial: cinco aumentos de la dosis de 0,5 mg a 6 mg, se toman todas el mismo día en un entorno hospitalario, en intervalos de 20 a 30 minutos.
- fase de “aumento de la dosis”: la dosis diaria se aumenta cada 2 semanas durante 11 niveles sucesivos que van de 3 mg a 300 mg una vez al día, de ser posible se comienza el día después de la fase inicial. La primera dosis de cada fase se administra en un entorno hospitalario.
- fase de mantenimiento: 300 mg como dosis diaria única. El polvo oral de las cápsulas o sobres se debería tomar con alimentos semisólidos (como yogur o puré de frutas), pero no líquidos. Las cápsulas no se deben tragar enteras.

Comparar antes de decidir

La alergia a los cacahuets es una de las alergias alimentarias más frecuentes y afecta aproximadamente al 2% de los niños que residen en Europa. Suele comenzar en la infancia (1 o 2 años) y continúa hasta la edad adulta [1,2].

La alergia a los cacahuets provoca reacciones de diferente gravedad —en algunos casos, pueden ser mortales— e incluyen: trastornos cutáneos (incluyendo urticaria y angioedema); trastornos gastrointestinales (incluyendo vómitos y dolor abdominal); problemas respiratorios y trastornos del oído, la nariz, la garganta y los ojos (incluyendo dificultades para respirar, rinitis y conjuntivitis); trastornos cardiovasculares (incluyendo hipotensión y arritmias cardíacas); y reacciones anafilácticas graves que ponen en riesgo la vida. La gravedad de las reacciones alérgicas depende especialmente del historial de alergias del paciente y de la presencia de otros problemas, como el asma o las enfermedades cardiovasculares. La dosis límite que activa los síntomas varía según el paciente, pero suele ser de 200 mg a 800 mg de proteína de cacahuete (el equivalente a aproximadamente de uno a tres cacahuets). En un estudio con 378 niños con alergia a los cacahuets, el 2% había tenido una reacción con solo ingerir una dosis muy baja de 1,5 mg de proteína de cacahuete [1-3].

Sobre todo, evitarlos en la dieta. Para los pacientes con alergia a los cacahuets, la principal medida para prevenir las reacciones

alérgicas es evitar los alimentos que contengan este alérgeno. Cumplir con esta dieta puede ser difícil porque los cacahuets están presentes —a veces en cantidades pequeñas— en muchos alimentos procesados o preparados fuera del hogar (productos industriales, alimentos preparados en escuelas o restaurantes). Por lo tanto, los pacientes se exponen al riesgo de ingerir cacahuets accidentalmente, y puede acarrear consecuencias graves [1,2].

La desensibilización oral (también llamada inmunoterapia) se suele proponer como una manera de mitigar las reacciones alérgicas en el caso de que se expongan a este alérgeno. Consiste en administrar dosis cada vez mayores de un preparado no estandarizado de proteína de cacahuete —adaptado a cada paciente— durante un período de varios meses. La eficacia de la desensibilización oral se ha evaluado principalmente usando pruebas de tolerancia en un entorno hospitalario, sin ninguna demostración de que esto reduzca el riesgo de padecer reacciones alérgicas graves fuera de este entorno, es decir, en la vida diaria del paciente. En un análisis de 12 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la desensibilización oral al cacahuete frente a quienes no recibieron la desensibilización, se informaron reacciones alérgicas, incluyendo reacciones graves, en el 21% de los pacientes en el grupo de desensibilización, frente a 7% en el grupo control. Los pacientes en el grupo de desensibilización tuvieron el doble de probabilidades de usar *adrenalina* en comparación con el grupo control [2,4-6].

¿Qué hay de nuevo?

En la UE, se ha autorizado un polvo que se obtiene de la semilla del cacahuete (*Arachis hypogaea* L.), que contiene la *proteína de cacahuete*, para la desensibilización oral en pacientes mayores de cuatro años con alergia a los cacahuets, en combinación con una dieta que evite este alérgeno [2].

La desensibilización oral con este producto ¿reduce la incidencia y la gravedad de las reacciones alérgicas graves en la vida diaria? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

Se evaluó su eficacia con pruebas realizadas en un entorno hospitalario. La evaluación clínica de este producto que contiene *proteína de cacahuete* se basó principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo con protocolos similares, que incluyeron a 496 y 175 niños y adolescentes respectivamente, de entre 4 y 17 años (mediana de edad de 8,5 años). Al momento de la inclusión en un ensayo clínico, las reacciones alérgicas se desencadenaron cuando los pacientes ingirieron 100 mg o menos de *proteína de cacahuete*, y 300 mg o menos en el otro ensayo. Se los aleatorizó para que recibieran *proteína de cacahuete* o un placebo en dosis cada vez mayores durante varias semanas hasta que se alcanzó una dosis de mantenimiento estable, administrada durante seis meses en un ensayo clínico y durante tres meses en el otro. Todos los participantes debían seguir una dieta sin cacahuets. Se excluyó a los pacientes con asma grave [2,3,7,8].

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con síntomas de alergia leves o sin síntomas (en la opinión del investigador) tras la toma de una única dosis de al menos 1000 mg de *proteína de cacahuete* (el equivalente a tres o cuatro cacahuets) en una prueba de tolerancia realizada en un hospital después de una etapa de mantenimiento de seis o tres meses con

una dosis estable, según el ensayo clínico. Los síntomas leves de alergia se definieron principalmente como la aparición de trastornos leves localizados, como prurito leve, urticaria localizada, congestión nasal, tos esporádica o un único episodio de diarrea [2,3,7]. Una proporción mayor de los pacientes que recibieron *proteína de cacahuete* padecieron síntomas leves o ningún síntoma en la prueba de tolerancia realizada en un entorno hospitalario en comparación con los grupos de placebo: 50% frente a 2% en un ensayo, y 58% frente a 2% en el otro ($p < 0,001$) [2,3,7].

Ninguno de los criterios de eficacia descritos en el protocolo del ensayo clínico evaluó el efecto del tratamiento sobre la incidencia de las reacciones alérgicas en la vida diaria del paciente [2,3].

El resumen de las características del producto (RCP) recomienda el uso diario continuo como tratamiento de mantenimiento [9]. Sin embargo, el RCP indica que no se ha evaluado el efecto de la suspensión del tratamiento de mantenimiento sobre la eficacia clínica [9].

Vida diaria: mayor incidencia de reacciones alérgicas, incluyendo reacciones que requirieron inyecciones de adrenalina. La evaluación de los efectos adversos de la *proteína de cacahuete* se basa principalmente en un análisis combinado de los dos ensayos clínicos descritos arriba y de otro ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo que se realizó con 506 pacientes para evaluar los efectos adversos. En este análisis se incluyó a un total de 841 pacientes de 4 a 17 años que habían recibido al menos una dosis de *proteína de cacahuete* [2,3].

En los tres ensayos clínicos, aproximadamente el 11% de los pacientes que recibieron *proteína de cacahuete* abandonaron el tratamiento por un evento adverso, frente a 24% en los grupos que recibieron un placebo. 9,2% de los pacientes en los grupos de *proteína de cacahuete* tuvieron al menos una reacción alérgica sistémica, frente a 3,3% en los grupos placebo. La proporción de pacientes que experimentaron al menos una reacción alérgica que requirió una inyección de *adrenalina* fue de 7% a 10% en los grupos que recibieron *proteína de cacahuete*, frente a un 3% a 5% en los grupos placebo, dependiendo del período del tratamiento [2,3,8].

Los otros eventos adversos que se informaron más frecuentemente con la *proteína de cacahuete* fueron los trastornos gastrointestinales, sobre todo el dolor abdominal durante la fase del “aumento [gradual] de la dosis” (49% de los pacientes en los grupos que recibieron *proteína de cacahuete* frente al 18% de los que recibieron un placebo) [2].

Durante todo el programa de desarrollo clínico, se informaron casos de esofagitis eosinofílica en 12 (1%) de los 1217 pacientes que recibieron *proteína de cacahuete*. Los síntomas de la esofagitis mejoraron en todos los casos después de suspender el medicamento. Las alergias a los alimentos por sí solas son un factor de riesgo para la esofagitis eosinofílica [1-3].

Un tratamiento difícil de administrar, con el que pueden ocurrir errores. Palforzia está autorizado con dos formas farmacéuticas: en cápsulas que contienen diferentes cantidades

de *proteína de cacahuete*, para abrir y usar durante las fases de escalada y de aumento de la dosis, y en sobres para la dosis de mantenimiento cuando se toma una dosis estable. Se han autorizado un total de 13 formas farmacéuticas diferentes, con una o dos dosis diferentes. Las dosis iniciales y las primeras de cada etapa se deben administrar en un entorno hospitalario. Una precaución útil para prevenir la confusión con las diferentes presentaciones de Palforzia es asegurarse de que los pacientes solo tengan la presentación adecuada. Otra precaución útil es asegurarse de que las cápsulas que se usan durante una etapa en particular provengan del mismo lote de fabricación para prevenir el riesgo de reacciones anafilácticas por variaciones en la potencia de la *proteína de cacahuete* en los diferentes lotes. Finalmente, es importante asegurarse de que los pacientes tengan siempre a mano un sistema para inyectar *adrenalina* y de que sus cuidadores sepan cómo usarlo [9].

Las cápsulas se deben abrir y no se deben tragar enteras. El polvo de administración oral que está dentro de las cápsulas o sobres se debería vaciar sobre un alimento semisólido frío antes de ingerirlo. El medicamento se debería tomar todos los días en aproximadamente el mismo horario, con una comida. El RCP recomienda lavarse las manos inmediatamente después de haber manipulado las cápsulas o los sobres [9].

Todos estos aspectos requieren precisión y atención cuidadosa para prevenir errores, que pueden provocar reacciones alérgicas graves.

Otras evaluaciones

Los siguientes fragmentos provienen de las conclusiones a las que llegaron el “Comité de Transparencia” de la Autoridad de Salud de Francia (HAS), las agencias reguladoras de medicamentos y otros equipos que trabajan con independencia de la industria farmacéutica tras haber analizado los datos de evaluaciones clínicas.

HAS (Francia). El Comité de Transparencia consideró que Palforzia “*ofrece un valor agregado clínico mínimo (avance terapéutico) para el manejo de la alergia a los cacahuets*”. Enfatizó que “*el beneficio de este tratamiento se debe comparar con: la mayor incidencia de reacciones anafilácticas durante el tratamiento con Palforzia (como se podía esperar) en comparación con el grupo que llevó una dieta rigurosa sin cacahuets; el hecho de que la eficacia a corto plazo que se ha demostrado se logró por el cumplimiento diario y por haber mantenido bien informados a los pacientes, algo que las condiciones de este estudio permitieron; y la falta de certeza de que la eficacia persista una vez se suspende el tratamiento*” [6].

FDA de EE UU. Un miembro del comité asesor de la FDA expresó sus reservas: “*Palforzia debería prevenir las reacciones alérgicas provocadas por la exposición a los cacahuets; sin embargo, quienes recibieron Palforzia experimentaron más reacciones alérgicas que requirieron epinefrina (adrenalina) en comparación con quienes recibieron un placebo*” [3].

Pharma-Selecta (Países Bajos). “*La proteína de cacahuete en polvo no cura la alergia a los cacahuets y, para que los pacientes toleren pequeñas cantidades de este alérgeno, deberían seguir este tratamiento toda su vida. Los pacientes también necesitarían tener acceso a medicamentos de rescate*”

durante todo el tratamiento y deberían evitar constantemente la exposición a los cacahuetes.

El tratamiento mejora la tolerancia a las proteínas del cacahuete, pero puede provocar efectos adversos y reacciones alérgicas. Estas reacciones suelen ser leves pero, en ocasiones, pueden ser graves y poner en riesgo la vida.

Las reacciones alérgicas sistémicas ocurrieron a pesar de que en el diseño de los ensayos clínicos se tomaron todas las precauciones.

También se deben tomar precauciones para reducir el riesgo de padecer efectos adversos cuando se toma la dosis diaria de mantenimiento. Todo esto hace que el tratamiento sea una carga para los pacientes y sus padres.

Con los estudios disponibles es difícil determinar si esto supone una mejora para la calidad de vida de los pacientes y sus padres” [10].

The Medical Letter (EE UU). “*La inmunoterapia oral con un alérgeno de cacahuete en polvo (Palforzia) mejoró la tolerancia a la exposición a la proteína de cacahuete de manera significativa en niños con alergia a los cacahuetes [...]. Palforzia puede provocar reacciones alérgicas graves [...]. Se debe tomar continuamente para mantener su efecto y no elimina la necesidad de evitar la exposición a los cacahuetes o de llevar una pluma de epinefrina. [...] [Es un] producto muy costoso” [11].*

Info från Läkemedelsverket (Suecia). “*Los ensayos clínicos mostraron una tolerancia progresiva a las proteínas del cacahuete, lo que puede ser útil para los pacientes que experimentan síntomas residuales a pesar de seguir una dieta estricta sin cacahuetes. El tratamiento requiere la administración diaria de Palforzia, y conlleva un riesgo de reacciones alérgicas al ingerir el medicamento” [12].*

En la práctica

La alergia a los cacahuetes es una alergia alimentaria muy frecuente y, en algunos casos, mortal. La evaluación de un producto a base de *proteína de cacahuete* para la desensibilización oral confirma lo que ya sabíamos de este tipo de tratamiento: aunque reduce la incidencia y la intensidad de las reacciones alérgicas a los cacahuetes en una prueba realizada en un hospital, aumenta la incidencia de las reacciones alérgicas en la vida diaria de los pacientes que, en algunos casos, requieren la administración de *adrenalina*.

En la práctica, es mejor evitar la desensibilización oral a los cacahuetes, conclusión que también aplica a este producto a base de *proteína de cacahuete*. Para el beneficio de los pacientes, es mejor centrarse en evitar los cacahuetes en la dieta y que los pacientes y sus cuidadores aprendan a usar correctamente las plumas de *adrenalina*.

Opinión de los editores

Elecciones estratégicas

La elección de un criterio de valoración principal en un ensayo clínico que se realiza para obtener un permiso de comercialización es una decisión estratégica de la empresa

farmacéutica. Es más sencillo y más barato elegir un criterio que ocurra con frecuencia, que sea susceptible de cambios pequeños y que sea fácil de medir, en lugar de elegir un criterio que ocurre con poca frecuencia o que es difícil de reproducir o cuantificar.

El criterio de valoración principal elegido para la evaluación de las cápsulas de *proteína de cacahuete* como tratamiento de desensibilización para los pacientes con alergia a los cacahuetes fue una prueba de tolerancia estandarizada, realizada en un hospital. Los datos obtenidos en las evaluaciones con estas condiciones específicas demostraron una reducción de la incidencia y la gravedad de las reacciones alérgicas provocadas por estas pruebas. Pero el análisis de los eventos adversos demostró que los pacientes que recibían estas cápsulas experimentaron más reacciones alérgicas —incluyendo reacciones graves— en su vida diaria que los pacientes que recibieron un placebo.

Hace algunos meses, escribimos un artículo sobre la evaluación de la *fenfluramina*, una anfetamina autorizada para tratar a niños con una forma grave de epilepsia (Fintepla). El criterio de valoración para evaluar su eficacia fue la frecuencia de las crisis convulsivas, que el medicamento redujo significativamente. Pero el análisis de los eventos adversos demostró una mayor incidencia de estado epiléptico convulsivo, que consiste en convulsiones prolongadas que pueden dejar secuelas neurológicas graves.

Algunos criterios que son fáciles de estudiar a corto plazo pueden ocultar resultados que son importantes para los pacientes. Al elegirlos, las empresas farmacéuticas pueden obtener los permisos de comercialización más fácilmente y generar las ventas y las ganancias que quieren. Ciertamente no es una estrategia que garantice tratamientos de gran calidad para mejorar el cuidado del paciente.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Aimmune Therapeutics nos ofreció documentos administrativos y artículos publicados.

Revisión de la literatura hasta el 14 de enero de 2022

1. Wang J et al. “Peanut, tree nut, and seed allergy: clinical features” + “Peanut, tree nut, and seed allergy: management” UpToDate. www.uptodate.com accessed 24 December 2021: 39 pages.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Palforzia. EMEA/H/C/004917/0000” 15 October 2020: 108 pages.
3. US FDA “Submission tracking number 125696. Clinical review” 29 January 2020: 85 pages.
4. Nowak-Węgrzyn A et al. “Oral immunotherapy for food allergy” UpToDate. www.uptodate.com accessed 24 December 2021: 32 pages.
5. Prescrire Editorial Staff “Oral peanut desensitisation: excessive adverse effects” *Prescrire Int* 2020; **29** (212): 44.
6. HAS - Commission de la Transparence “Avis Palforzia” 15 December 2021: 36 pages.
7. Vickery BP et al. “AR101 oral immunotherapy for peanut allergy” *N Engl J Med* 2018; **379** (21): 1991-2001 + Supplementary appendix + Protocol: 442 pages.
8. O’B Hourihane J et al. “Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial” *Lancet Child Adolesc Health* 2020; **4** (10): 728-739 + Supplementary appendix: 194 pages.
9. EMA “SPC-Palforzia” 21 October 2021: 19 pages.

10. "Arachis hypogaea Leguminosae allergenen; orale immunotherapie voor pinda-allergie bij kinderen: afweging tussen werking en bijwerking, spanning en belasting" *Pharm Sel* 2021; **37** (8): 52-57.
11. "Peanut allergen powder (Palforzia)" *Med Lett Drugs Ther* 2020; **62** (1593): 35-37.
12. "Läkemedelsmonografi - Palforzia (Arachis hypogaea allergens)" 8 December 2021, Läkemedelsverket - Medical Products Agency. www.lakemedelsverket.se accessed 13 December 2021: 8 pages.

Resistencia Antimicrobiana

Evaluación de los cambios en las visitas y en la prescripción de antibióticos durante el programa de seguridad para mejorar el uso de antibióticos y la pandemia de covid-19 de la Agency for Healthcare Research and Quality

(Assessment of changes in visits and antibiotic prescribing during the Agency for Healthcare Research and Quality Safety Program for Improving Antibiotic Use and the covid-19 pandemic)

Keller SC, Caballero TM, Tamma PD, et al.

JAMA Netw Open. 2022;5(7):e2220512. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.20512

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: intervención para mejorar el uso de antibióticos, AHRQ, programa de seguridad, infección respiratoria aguda, prescripción inadecuada, prescripción excesiva

Puntos clave

Pregunta. El programa nacional de gestión de antibióticos en la atención ambulatoria ¿Se asocia con una disminución en la prescripción de antibióticos?

Descubrimientos En este estudio de cohortes en el que participaron miembros de 389 clínicas ambulatorias de EE UU, incluyendo médicos y personal, el programa de seguridad para mejorar el uso de antibióticos de la Agency for Healthcare Research and Quality (Agencia para la Investigación de la Atención Médica y la Calidad) abordó las actitudes y la cultura que dificultan la prescripción adecuada de antibióticos e incorporó las mejores prácticas para el manejo de problemas infecciosos frecuentes. Entre septiembre de 2019 y noviembre de 2020, la prescripción de antibióticos en las consultas clínicas disminuyó del 18% al 9%, y la prescripción de antibióticos en las consultas por infecciones respiratorias agudas disminuyó del 39% al 25%.

Significado En este estudio, el programa de Seguridad pareció proporcionar un modelo para la gestión responsable de antibióticos en las clínicas de atención ambulatoria.

Resumen

Importancia El Programa de Seguridad para Mejorar el Uso de Antibióticos de la Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Médica (en inglés AHRQ) tenía como objetivo mejorar la prescripción de antibióticos en las clínicas de atención ambulatoria e involucró a los médicos y a los empleados para incorporar el programa de gestión de antibióticos (*antibiotic stewardship*) en la cultura de la clínica, la comunicación y la toma de decisiones. Se sabe poco sobre la implementación de los programas de gestión de antibióticos en las clínicas de atención ambulatoria.

Objetivo. Analizar los cambios en las visitas y en la prescripción de antibióticos durante el Programa de Seguridad de la AHRQ.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio de cohortes evaluó una intervención para mejorar la calidad en la atención ambulatoria en 389 clínicas de atención ambulatoria de EE UU entre el 1 de diciembre de 2019 y el 30 de noviembre de 2020.

Exposiciones. El Programa de seguridad de la AHRQ usó seminarios web, presentaciones de audio, herramientas educativas y horas de oficina para involucrar a los líderes en gestión y al personal clínico en un programa para abordar las actitudes y culturas que dificultan la prescripción juiciosa de antibióticos e incorporar las mejores prácticas en el manejo de infecciones frecuentes.

Principales resultados y medidas. El resultado principal del Programa de Seguridad fue la prescripción de antibióticos por cada 100 visitas por infección respiratoria aguda (IRA). También se recopilieron datos sobre visitas totales y visitas por IRA. Se compararon el número de visitas y las tasas de prescripción desde el inicio (1 de septiembre de 2019) hasta la finalización del programa (30 de noviembre de 2020).

Resultados. De 467 clínicas que se inscribieron, 389 (83%) completaron el Programa de Seguridad; de estas, 292 (75%) presentaron datos completos con un total de 6.590.485 visitas a 5.483 médicos. Entre los participantes había 82 (28 %) consultorios de atención primaria, 103 (35 %) consultorios de atención de urgencias, 34 (12 %) consultorios respaldados por el gobierno federal, 39 (13 %) consultorios de atención de urgencia pediátrica, 21 (7 %) consultorios solo pediátricos y 14 (5%) otros tipos de clínicas. Las visitas mensuales a la clínica disminuyeron de una media de 1624 (95 % CI, 1317-1931) al inicio a un mínimo de 906 (95 % CI, 702-1111) a principios de la pandemia de covid-19 (abril de 2020), y al final del programa fueron 1797 (IC 95%, 1510-2084). La prescripción total de antibióticos en las consultas disminuyó del 18,2 % de las visitas al inicio al 9,5 % al finalizar el programa (-8,7 %; IC del 95 %, -9,9 % a -7,6 %). Las visitas por infección respiratoria aguda por práctica por mes disminuyeron desde el inicio (n = 321) a un punto mínimo de 76 a principios de la pandemia (mayo de 2020) y aumentaron gradualmente hasta la finalización del programa (n = 239). La prescripción de antibióticos para las IRA disminuyó del 39,2 % al inicio al 24,7 % al finalizar el programa (-14,5 %; IC del 95 %, -16,8 % a -12,2 %).

Conclusiones y relevancia En este estudio de las clínicas ambulatorias de EE UU que participaron en el programa de seguridad de la AHRQ, se observaron reducciones significativas en las tasas de prescripción de antibióticos en general y relacionadas con las IRA, a pesar de que al finalizar el programa se habían normalizado las visitas a la clínica. El próximo

Programa de Seguridad de la AHRQ puede ser útil para las clínicas ambulatorias de EE UU.

Antibióticos frente al no tratamiento de los casos de bacteriuria asintomática en residentes de centros para el cuidado de ancianos: una revisión sistemática y metaanálisis (*Antibiotics versus no treatment for asymptomatic bacteriuria in residents of aged care facilities: a systematic review and meta-analysis*)

Natalia Krzyzaniak, Connor Forbes, Justin Clark, et al

British Journal of General Practice 2022; 72 (722): e649-e658. DOI: <https://doi.org/10.3399/BJGP.2022.0059>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: antibióticos, bacteriuria asintomática, bacteriuria metaanálisis, centros residenciales, atención para ancianos, revisión sistemática, antimicrobianos, resistencia a antibióticos

Resumen

Contexto La bacteriuria asintomática (BA) es frecuente entre los residentes de centros para el cuidado de ancianos (CCA). Sin embargo, en los adultos mayores es difícil diferenciar entre una infección urinaria establecida y la BA. Por eso es frecuente que en estos centros residenciales se haga un uso excesivo de tiras reactivas para hacer análisis de orina, y se inicie el tratamiento con antibióticos.

Objetivo Encontrar, evaluar y sintetizar estudios que informen sobre la efectividad, los daños y los eventos adversos asociados con el tratamiento con antibióticos de los pacientes mayores con BA que residen en centros residenciales.

Diseño y entorno Una revisión sistemática utilizando los métodos estándar de Cochrane para evaluar la evolución de los residentes en centros para personas mayores con BA que usan antibióticos, placebo o ningún tratamiento.

Método Se realizaron búsquedas en tres bases de datos electrónicas (PubMed, EMBASE y CENTRAL), registros de ensayos clínicos y verificaciones de las referencias de los estudios incluidos.

Resultados Se incluyeron nueve ensayos controlados aleatorios, con 1.391 participantes; dos de ellos usaron como comparador un placebo, y los siete restantes usaron como control a grupos sin terapia. Hubo un número relativamente pequeño de estudios que evaluaron los resultados y un riesgo general moderado de sesgo. Los resultados relacionados con la mortalidad, la evolución de la BA y las complicaciones fueron comparables entre los dos grupos. La terapia con antibióticos se asoció con una mayor cantidad de eventos adversos (cuatro estudios; 303 participantes; riesgo relativo [RR] 5,62, intervalo de confianza [IC] del 95 % = 1,07 a 29,55, P = 0,04) y curación bacteriológica (nueve estudios; 888 participantes RR 1,89, IC del 95 % = 1,08 a 3,32, P = 0,03).

Conclusión En general, aunque el tratamiento con antibióticos se asoció con la curación bacteriológica, también se asoció con un número significativamente mayor de eventos adversos. Los daños y la falta de beneficio clínico del uso de antibióticos en pacientes mayores que viven en residencias de ancianos pueden superar los beneficios.

Estudio PAUSATE: Prevalencia y uso apropiado de antimicrobianos en hospitales españoles (*PAUSATE Study: Prevalence and appropriateness of the use of antimicrobials in Spanish hospitals*).

JM Gutiérrez Urbón, M Arenere Mendoza, E Fernández de Gamarra Martínez, et al.

Farm Hosp. 2022 Aug 2;46(5):271-281.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36183227/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: prescripción innecesaria, antibióticos, resistencia a antibióticos

Objetivo: Conocer la prevalencia y el grado de adecuación del uso de antimicrobianos en los hospitales españoles mediante una revisión sistemática transversal realizada por farmacéuticos.

Método: Estudio multicéntrico, nacional, transversal sobre el 10% de los pacientes ingresados en los hospitales participantes un día del mes de abril de 2021. La participación de los hospitales fue voluntaria y la selección de la población aleatoria. De la población se disgregó la muestra de estudio, constituida por los pacientes que recibían el día del corte al menos un antimicrobiano perteneciente a los grupos J01, J02, J04, J05AB, J05AD y J05AH del Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química. Sobre la muestra de estudio, el farmacéutico realizó un registro y evaluación de la adecuación del tratamiento antimicrobiano siguiendo un método propuesto y

validado por el Grupo de trabajo de Atención Farmacéutica al Paciente con enfermedad Infecciosa de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. El método de evaluación consideró cada una de las dimensiones que conforman la prescripción del antimicrobiano e incluyó un algoritmo para calificar la prescripción global como adecuada, mejorable, inadecuada y no valorable.

Resultados: Participaron 103 hospitales y se revisó el tratamiento de 3.568 pacientes, de los que 1.498 (42,0%) recibieron terapia antimicrobiana, 424 (28,3%) en combinación. La prevalencia de los antimicrobianos más frecuentes fue: amoxicilina-clavulánico 7,2%, ceftriaxona 6,4%, piperacilina-tazobactam 5,8% y meropenem 4,0%. Respecto a la adecuación del tratamiento la prescripción, fue considerada adecuada en el 34% de los casos, mejorable en el 45%, inadecuada en el 19% y no valorable en el 2%. Las dimensiones que más influyeron en la calificación de la prescripción como mejorable fueron el registro

en la historia clínica, la elección del agente, la duración del tratamiento y la monitorización de la eficacia y seguridad, y como inadecuada la indicación de antimicrobiano.

Conclusiones: El método utilizado permite conocer la prevalencia y adecuación del uso de antimicrobianos, paso previo para diseñar y emprender acciones de mejora y medir el impacto de su implantación en el marco de los programas de optimización del uso de antimicrobianos.

Estado de los programas de optimización del uso de antimicrobianos en hospitales: resultados de una Encuesta Nacional 2022 en Perú.

Mantilla Ponte H, Silva Valencia J, Pampa Espinoza L, Yagui Moscoso M.

Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 6 de octubre de 2022 : <https://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1521>

Resumen:

Los programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA) en Instituciones Sanitarias son una estrategia implementada en diversos países. El estudio:

Nuestro objetivo fue realizar una encuesta electrónica en los establecimientos de salud que cuentan con servicios de hospitalización en el Perú. Hallazgos: Ciento setenta establecimientos (38.4%) respondieron la encuesta entre MINSA (90%), ESSALUD (4.2%), FFAA - PNP (2.9%) y Privados (2.9%). Solo 49 (28.8%) contaba con PROA funcionando dentro de su institución. El 83.7% contaban con una Resolución

directoral que respalda sus funciones y el 38.8% referían contar con un plan de actividades PROA.

Los problemas más frecuentemente identificados son la falta de recursos humanos capacitados (24.6%), la falta de capacitación y asistencia técnica (13.1%) y la falla en la prescripción de antibióticos (11.5%). Conclusión: Es prioritario seguir fortaleciendo los PROA en hospitales en el corto plazo con actividades que estimulen el uso racional de antimicrobianos.

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

Cannabis medicinal

Cannabis medicinal: más allá del mito, solo otra droga (vegetal)

Paulo C. Guido

Salud Colectiva, 2022;18:e4078. doi: 10.18294/sc.2022.40

<http://revistas.unla.edu.ar/saludcolectiva/article/view/4078/1966>

La historia de la evolución científica podría asemejarse a una revolución continua, y más aún cuando desencadena alguno de sus hitos. Sin embargo, difícilmente ha de nutrirse de manera adecuada de embestidas puramente emocionales o irracionales. La ciencia puede requerir del espíritu de un Mayo Francés, pero no de sus formas. Si se impone la insensatez, asoman los dogmas, transformando a la ciencia en pseudociencia. En este editorial, se propone un breve recorrido por algunas distinciones entre drogas y fármacos y definiciones sobre Cannabis sativa y

su uso en una nueva industria legal. Por otro lado, se aborda la toxicidad del cannabis medicinal, sus usos sociales, la acción farmacológica, las paradojas legales, y la revolución científica que ha generado el estudio del sistema endocannabinoide y que ha sido de gran relevancia para la fisiología y la farmacología moderna.

Puede acceder a la editorial completa en español en el enlace que aparece en el encabezado

El tratamiento con cannabidiol no es efectivo para el dolor artrítico

(Cannabidiol treatment is ineffective for arthritic pain)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, marzo 2022

Traducido por Alejandro Catanzariti, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: Epidiolex, marihuana, cannabis sativa, Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, esclerosis tuberosa, cannabis, artritis psoriásica, DMARD, metotrexato, Otrexup, Rasuvo, Reditrex, Trexall, Xatmep, adalimumab

El potencial medicinal de la planta de *Cannabis sativa* - comúnmente conocida como marihuana- y las más de 100 sustancias químicas activas que produce (conocidas colectivamente como cannabinoides) han generado una intensa controversia científica y política durante décadas [1, 2]. El cannabidiol es una sustancia química que se encuentra en el cannabis. A diferencia del tetrahidrocannabinol (THC), la principal sustancia química que altera la mente en la marihuana,

el cannabidiol por sí mismo no tiene propiedades gratificantes que produzcan un "subidón" [3].

La FDA sólo ha aprobado una forma purificada de cannabidiol, la solución oral de venta bajo receta Epidiolex, para tratar las convulsiones asociadas a tres formas raras y graves de epilepsia infantil (síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet y esclerosis tuberosa) [4].

A pesar de la sugerencia de que los cannabinoides, incluido el cannabidiol, pueden tener efectos analgésicos o antiinflamatorios, las pruebas existentes hasta el momento ha llevado a expertos internacionales a concluir que estas sustancias

no se deben recomendar para el tratamiento del dolor [5, 6]. Los resultados de un ensayo clínico aleatorio realizado en Dinamarca y publicado en línea en la revista *Pain* en agosto de 2021 refuerzan esa conclusión al demostrar que el cannabidiol es ineficaz como tratamiento para el dolor de la artritis.

Antecedentes en artritis

La artritis, que significa literalmente inflamación de las articulaciones, es un término general para más de 100 enfermedades diferentes que afectan a las articulaciones y a los tejidos que las rodean [7]. Dependiendo del tipo de artritis, los síntomas pueden incluir dolor, sensibilidad, enrojecimiento, hinchazón y rigidez de las articulaciones; deterioro de la movilidad; fiebre; pérdida de peso; problemas respiratorios; y erupciones o picores, entre otros [8].

Entre las formas más comunes de artritis se encuentran la osteoartritis (descomposición de los tejidos en las articulaciones de las manos, las rodillas, las caderas, el cuello o la parte baja de la espalda, normalmente relacionada con el envejecimiento o con una lesión previa), la artritis reumatoide (una enfermedad autoinmune que ataca principalmente a las articulaciones) y la artritis psoriásica (relacionada con la psoriasis, una enfermedad autoinmune que también provoca manchas rojas y blancas escamosas en la piel).

Estimaciones recientes indican que 59 millones de adultos estadounidenses padecen algún tipo de artritis, y más de un tercio de ellos limitan sus actividades habituales a causa de dicha enfermedad [9]. La osteoartritis es la forma más frecuente de artritis, ya que se calcula que afecta a 33 millones de adultos estadounidenses [10]. La artritis reumatoide y la artritis psoriásica son mucho menos frecuentes que la osteoartritis, ya que afectan aproximadamente a 5 de cada 1.000 adultos y a 1 ó 2 de cada 1.000 personas, respectivamente [11,12].

Uno de los objetivos del tratamiento de la artritis es minimizar el dolor y las molestias que acompañan a estas enfermedades. En consecuencia, el tratamiento de primera línea para estas dolencias consiste en enfoques no farmacológicos como la pérdida de peso (para aliviar la presión de las articulaciones inflamadas), ejercicios (incluyendo las terapias físicas y ocupacionales), el uso de aparatos ortopédicos para las articulaciones u otros dispositivos de asistencia como los bastones y, si es necesario, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos u orales [13,14]. La artritis reumatoide y la psoriásica suelen requerir además un tratamiento con fármacos inmunosupresores antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

El ensayo del cannabidiol [15]

En un único centro hospitalario universitario danés, 136 pacientes adultos con osteoartritis de la mano o con artritis psoriásica que experimentaban al menos un dolor moderado a pesar de recibir otro tratamiento fueron aleatorizados para recibir cannabidiol oral (70 pacientes) o un placebo (66 pacientes) durante 12 semanas. La inscripción en el ensayo tuvo lugar entre noviembre de 2018 y septiembre de 2020. La dosis oral diaria inicial de cannabidiol fue de 10 miligramos (mg) una vez al día durante dos semanas, y luego 10 mg dos o tres veces al día. Se instó a los sujetos a continuar con sus medicamentos analgésicos habituales, los que utilizaban antes de inscribirse en el estudio.

El resultado primario fue el dolor reportado por el paciente, basado en una escala establecida de 0 a 100, en la que 100 correspondía al peor dolor imaginable, durante las 24 horas previas al final del período de estudio de 12 semanas. Para ser incluido en el ensayo, el dolor notificado debía ser de al menos 30 en esta escala de 100 puntos.

Otros resultados evaluados fueron la calidad del sueño, la depresión, la ansiedad y las puntuaciones de catastrofismo del dolor, también autoinformadas por los pacientes. La "catastrofización del dolor" se produce cuando un individuo rumia, magnifica o se desespera frente al dolor que puede experimentar o anticipar [16]. Estos resultados adicionales se incluyeron porque los pacientes con dolor crónico suelen experimentar mala calidad del sueño, depresión y ansiedad.

La edad media de los sujetos era de 62 años, el 65% eran mujeres y el 57% tenían artrosis de mano. La puntuación media del dolor al inicio del ensayo en todos los sujetos fue de 52 para el grupo de cannabidiol y de 61 para el grupo placebo.

Tras 12 semanas de tratamiento, los sujetos del grupo de cannabidiol y del grupo de placebo informaron reducciones casi idénticas del nivel de dolor en la escala de 100 puntos, lo que equivale a una disminución media de 11,7 puntos para el grupo de cannabidiol y una disminución de 11,5 puntos para el grupo placebo. Al resumirlo utilizando un indicador alternativo de la mejora del dolor, al final del ensayo sólo el 22% de los sujetos del grupo de cannabidiol y el 21% de los sujetos del grupo de placebo experimentaron una reducción de al menos 30 puntos en la escala de dolor, y esta diferencia del 1% entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa.

Los investigadores tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de cannabidiol y de placebo en las medidas de calidad del sueño, depresión, ansiedad o puntuaciones de catastrofismo del dolor a las 12 semanas.

Por último, los investigadores señalaron que, aunque no encontraron efectos adversos asociados con el uso de cannabidiol, su ensayo no fue lo suficientemente grande como para detectar eventos adversos poco frecuentes. Los ensayos clínicos anteriores, especialmente los de epilepsia, en los que se combinaron otros medicamentos anticonvulsivos con cannabidiol en dosis superiores a 300 mg al día, descubrieron que el uso de cannabidiol se asociaba a una disminución del apetito, diarrea, sedación y somnolencia.

Los investigadores concluyeron que su ensayo era el primer gran ensayo aleatorio controlado con placebo para evaluar el efecto del cannabidiol en el dolor crónico de intensidad moderada o mayor. Además, concluyeron que su ensayo no encontró pruebas de que el cannabidiol fuera eficaz para tratar el dolor por osteoartritis o artritis psoriásica.

Lo que puede hacer

No utilice el cannabidiol para tratar el dolor asociado a la osteoartritis, la artritis psoriásica o cualquier otra forma de dolor crónico. En su lugar, utilice primero intervenciones no farmacológicas como la pérdida de peso, el ejercicio y los aparatos ortopédicos para las articulaciones. Si estos métodos no

proporcionan un alivio suficiente, pruebe a utilizar un AINE tópico u oral para aliviar el dolor. Si la adición de AINE no consigue aliviar el dolor, consulte a su médico sobre otros métodos para controlar el dolor. En el caso de la artritis psoriásica, es posible que deba consultar con su médico sobre el uso de DMARDs (por ejemplo, metotrexato [Otrexup, Rasuvo, Reditrex, Trexall, Xatmep], adalimumab [Abrilada, Amjevita, Cyltezo, Hadlima, Hulio, Humira, Hyrimoz, Yusimry], e infliximab [Avsola, Inflectra, Ixifi, Remicade, Renflexis]) para aliviar su dolor y otros síntomas específicos de esa enfermedad autoinmune.

Referencias

1. National Center for Complementary and Integrative Medicine. National Institutes of Health. Cannabis (marijuana) and cannabinoids: what you need to know. November 2019. <https://www.nccih.nih.gov/health/cannabis-marijuana-and-cannabinoids-what-you-need-to-know>. Accessed January 7, 2022.
2. National Institute on Drug Abuse. Marijuana Research Report. July 2020. <https://www.drugabuse.gov/download/1380/marijuana-research-report.pdf>. Accessed January 7, 2022.
3. Harvard Health Publishing. Cannabidiol (CBD) — what we know and what we don't. August 27, 2019. <https://www.health.harvard.edu/blog/cannabidiol-cbd-what-we-know-and-what-we-dont-2018082414476>. Accessed January 7, 2022.
4. Greenwich Biosciences, Inc. Label: cannabidiol (EPIDIOLEX). September 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210365s012s013lbl.pdf. Accessed January 7, 2022.
5. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 2021;162(7, Suppl 1):S45-S66.
6. Rice ASC, Belton J, Arendt Nielsen L. Presenting the outputs of the IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia. *Pain*. 2021;162(7, Suppl 1):S3-S4.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Fast facts about arthritis. October 12, 2021. <https://www.cdc.gov/arthritis/basics/arthritis-fast-facts.html>. Accessed January 7, 2022.
8. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease. Arthritis basics. April 2017. <https://www.niams.nih.gov/health-topics/arthritis>. Accessed January 7, 2022.
9. Center for Disease Control and Prevention. Fast facts about arthritis. October 12, 2021. <https://www.cdc.gov/arthritis/basics/arthritis-fast-facts.html>. Accessed January 7, 2022.
10. Center for Disease control and Prevention. Osteoarthritis (OA). July 27, 2020. <https://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm>. Accessed January 7, 2022.
11. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatol Int*. 2017;37(9):1551-1557.
12. Gladman DD, Ritchlin C. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. *UpToDate*. May 1, 2020.
13. Gladman DD, Ritchlin C. Treatment of psoriatic arthritis. *UpToDate*. November 20, 2020.
14. Deveza LA. Overview of management of osteoarthritis. *UpToDate*. March 24, 2021.
15. Vela J, Dreyer L, Petersen KK, et al. Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Pain*. 2021 Aug 27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002466. Epub ahead of print.
16. Petrini L, Arendt-Nielsen L. Understanding pain catastrophizing: putting pieces together. *Front Psychol*. 2020;11:603420.

Cannabidiol para la epilepsia resistente a fármacos en Argentina: evaluación de tecnología sanitaria

S. Hasdeu, O Álvarez, C Milone et al.

Rev Argent Salud Pública. 2022;14:e80. ISSN 1853-810X

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1853-810X2022000100080

Resumen

Introducción: El cannabidiol (CBD), es un derivado de la planta de cannabis que está autorizado como especialidad medicinal para su comercialización en Argentina y otros países con el fin de tratar la epilepsia resistente a fármacos. Se encuentran en estudio otras potenciales indicaciones.

Métodos: Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria para la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) sobre CBD para epilepsia resistente a fármacos en Argentina.

Resultados: Se describen aspectos legales, regulatorios y económicos, las evidencias disponibles sobre eficacia y seguridad en epilepsia y el impacto presupuestario.

Discusión: La evaluación pone de manifiesto una serie de desafíos para el sistema de salud argentino, relacionados con el mercado del CBD para la epilepsia en el país, su tamaño, los distintos actores y su comportamiento. Se indaga acerca de la estructura de costos, los márgenes de ganancia, y se mencionan algunas estrategias que fueron puestas en práctica por la industria farmacéutica en Argentina y otros países. Se discute el impacto de la competencia en los precios y se describen potenciales herramientas del Estado para la regulación como el uso de precios de referencia internacionales, la evaluación de tecnologías sanitarias y las compras mancomunadas, así como la articulación con productores nacionales y actores internacionales.

Prescripción

Algunos medicamentos de uso frecuente contaminados con impurezas de nitrosaminas cancerígenas.

(Certain commonly used oral drugs tainted with cancer-causing nitrosamine impurities)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, marzo 2022

Traducido por Alejandro Catanzariti, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: bloqueante del receptor de angiotensina II (ARAII(, valsartán, irbesartán, losartán, Diovan, Diovan HCT, Entresto, Exforge, Exforge HCT, Avalide, Avapro, Cozaar, Hyzaa, ranitidina, Zantac, metformina, vareniclina, Chantix

Las nitrosaminas son compuestos orgánicos que surgen como subproductos en muchos procesos de producción química [1]. También se encuentran en cantidades muy pequeñas en el agua y los alimentos, incluida la carne (especialmente en carnes curadas y asadas), productos lácteos y vegetales [2].

Estudios en animales demostraron que las nitrosaminas pueden causar mutaciones genéticas [3]. Por lo tanto, la Organización Mundial de la Salud ha clasificado varias de estas sustancias como “probable o posible carcinógeno para humanos” si una persona se expone a niveles altos por un periodo prolongado de tiempo [4].

Desde 2018, se ha descubierto la presencia de nitrosaminas en ciertos fármacos para la diabetes, hipertensión, acidez, cesación tabáquica y tuberculosis. Estos productos pueden formarse durante los procesos de manufactura, empaquetado (o acondicionamiento) o almacenamiento de algunos medicamentos o debido a la degradación natural de otras [5].

Aunque FDA ha determinado que las nitrosaminas no deben estar presentes en ningún medicamento [6], ha permitido temporalmente que los fármacos afectados permanezcan en el mercado si su contenido de varias nitrosaminas no excede cierto nivel (que pueden ir de 27 a 96 nanogramos [ng] por dosis diaria) [7].

La agencia también ha recomendado que los fabricantes de fármacos midan los niveles de nitrosaminas y tomen las acciones necesarias para reducir o eliminar estos contaminantes.

Conozca qué medicamentos fueron retirados del mercado debido a esta contaminación y que puede hacer si está recibiendo alguna de ellas.

Tres medicamentos para el corazón y la hipertensión

Lotes de múltiples versiones genéricas de valsartán, un bloqueante del receptor de angiotensina II (ARAII), y ciertas combinaciones que contienen valsartán fueron de los primeros fármacos implicados en la contaminación con nitrosaminas [8]. Esto condujo a la retirada del mercado de los productos afectados. Científicos de la FDA han estimado que si 8.000 individuos recibieran diariamente durante cuatro años la dosis más alta de productos de valsartán contaminados, podría haber un caso adicional de cáncer en esos individuos.

Posteriormente, lotes específicos de versiones genéricas de dos ARAII - irbesartán y losartán - y algunas de sus combinaciones con otros medicamentos fueron retirados del mercado debido a la contaminación con nitrosaminas.

Cabe destacar que en ninguna de las versiones originales de los ARAII - productos con valsartán comercializados bajo las marcas Diovan, Diovan HCT, Entresto, Exforge y Exforge HCT; productos de irbesartán comercializados bajo las marcas Avalide y Avapro; y productos con losartán comercializados bajo las marcas Cozaar y Hyzaar — se ha encontrado que contengan altos niveles de nitrosaminas [9].

Dos inhibidores de la producción de ácido gástrico

La ranitidina, el bloqueador del receptor histamina-2 (H2), (incluyendo su marca comercial de venta libre ZANTAC), que se utiliza para tratar el reflujo, la acidez y las úlceras estomacales e intestinales, y otras afecciones, se ha detectado que contiene niveles inaceptablemente altos de impurezas de nitrosaminas [10]. Por lo tanto, en abril de 2020, la FDA solicitó retirar del mercado todas las presentaciones de este medicamento.

Recientemente, se ha relanzado a Zantac con un nuevo principio activo (el bloqueador H2 famotidina), el cual no se ha encontrado que esté contaminado con nitrosaminas, según las pruebas de la FDA [11].

Algunos lotes de nizatidina genérica, otro bloqueador H2, se han retirado del mercado por impurezas de nitrosamina.

Un medicamento para la diabetes

Desde 2020, se han retirado varias versiones genéricas de metformina de liberación prolongada debido a la contaminación por nitrosamina [12].

Es importante destacar que en las versiones de las marcas de la metformina de liberación prolongada -Fortamet y Glumetza-, así como los medicamentos combinados que contienen metformina y formas de metformina de liberación inmediata (el tipo de metformina más recetado) no se han detectado niveles elevados de nitrosaminas.

Dos antibióticos

En agosto de 2020, la FDA descubrió que las versiones genéricas de la rifampicina, así como las versiones genéricas y originales de la rifapentina (Priftin) contienen niveles de nitrosaminas superiores a los aceptables [13]. Sin embargo, al cierre de esta edición, la agencia decidió mantener en el mercado ciertas formas de estos medicamentos con altos niveles de nitrosaminas porque son antibióticos esenciales y se utilizan para tratar la tuberculosis y algunas otras infecciones.

Un medicamento para dejar de fumar

En julio de 2021, Pfizer comenzó a retirar algunos lotes de su marca de vareniclina (Chantix) debido a la contaminación por nitrosaminas [14] Dos meses después, la empresa decidió retirar todos los productos Chantix del mercado.

Para mantener un suministro adecuado de vareniclina, la FDA

permitió que permanecieran en el mercado algunos genéricos de vareniclina con un nivel predeterminado de nitrosamina más alto. También ha permitido temporalmente la importación de comprimidos de Apo-Varenicline aprobados por Canadá y fabricados por Apotex.

Lo que puede hacer

Si alguno de los medicamentos que está tomando contiene alguno de los fármacos comentados en este artículo, no se asuste ni deje de tomarlo. Por el contrario, siga tomándolo, sobre todo en el caso de los ARA o la metformina de liberación prolongada, porque los riesgos de un tratamiento inadecuado debido a la interrupción de estos medicamentos superan con creces los riesgos de la exposición a corto plazo a las impurezas de las nitrosaminas[15].

Para saber si los lotes específicos de los que proceden sus medicamentos han sido retirados del mercado, llame a su farmacéutico o a la División de Información sobre Medicamentos de la FDA al 855-543-DRUG o envíe un correo electrónico a druginfo@fda.hhs.gov.[16] Si contacta con la FDA, necesitará la siguiente información, que normalmente se encuentra en el envase del medicamento: principio(s) activo(s), código nacional del medicamento y número de lote, y nombre del fabricante.

También puede buscar en la página web de retiros del mercado de la FDA (www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts) por el nombre del medicamento para saber si éste ha sido retirado. Tome nota para consultar estos recursos en el futuro, ya que se podrían retirar otros lotes.

Si su medicamento ha sido retirado del mercado, su farmacéutico puede proporcionarle el mismo medicamento de un lote que no haya sido retirado. Además, puede consultar con su médico otras opciones de tratamiento.

Referencias

1. Erskine D, Wood D. What is the significance of nitrosamine contamination in medicines? *Drug Ther Bull.* 2021;59(3):39-42.
2. Food and Drug Administration. Information about nitrosamine impurities in medications. November 18, 2021 <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications#updates>. Accessed January 4, 2022.
3. Food and Drug Administration. Control of nitrosamine impurities in human drugs. Guidance for industry. Revision 1. February 2021. <https://www.fda.gov/media/141720/download>. Accessed January 4, 2022.
4. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer monographs on the identification of carcinogenic hazards to human. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>. Accessed January 4, 2022.
5. Food and Drug Administration. Information about nitrosamine impurities in medications. November 18, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications#updates>. Accessed January 4, 2022.
6. Food and Drug Administration. FDA updates and press announcements on angiotensin II receptor blocker (ARB) recalls (valsartan, losartan, and irbesartan). November 13, 2019. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>. Accessed January 4, 2022.
7. Food and Drug Administration. Control of nitrosamine impurities in human drugs. Guidance for industry. Revision 1. February 2021. <https://www.fda.gov/media/141720/download>. Accessed January 4, 2022.
8. Food and Drug Administration. FDA updates and press announcements on angiotensin II receptor blocker (ARB) recalls (valsartan, losartan, and irbesartan). November 7, 2019. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>. Accessed January 4, 2022.
9. Food and Drug Administration. Search list of recalled angiotensin II receptor blockers (ARBs) including valsartan, losartan and irbesartan. October 20, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/search-list-recalled-angiotensin-ii-receptor-blockers-arbs-including-valsartan-losartan-and>. Accessed January 4, 2022.
10. Food and Drug Administration. FDA updates and press announcements on NDMA in Zantac (ranitidine). April 16, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine>. Accessed January 4, 2022.
11. Food and Drug Administration. Questions and Answers: NDMA impurities in ranitidine (commonly known as Zantac). April 1, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/questions-and-answers-ndma-impurities-ranitidine-commonly-known-zantac>. Accessed January 4, 2022.
12. Food and Drug Administration. FDA updates and press announcements on NDMA in metformin. January 6, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-metformin>. Accessed January 4, 2022.
13. Food and Drug Administration. FDA updates and press announcements on nitrosamines in rifampin and rifapentine. January 28, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-nitrosamines-rifampin-and-rifapentine>. Accessed January 4, 2022.
14. Food and Drug Administration. FDA updates and press announcements on nitrosamine in varenicline (Chantix). September 17, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-nitrosamine-varenicline-chantix>. Accessed January 4, 2022.
15. Food and Drug Administration. Information about nitrosamine impurities in medications. November 18, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications#updates>. Accessed January 4, 2022.
16. Food and Drug Administration. What to know and do about possible nitrosamines in your medication. June 2, 2020. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-know-and-do-about-possible-nitrosamines-your-medication>. Accessed January 4, 2022.

Hipersensibilidad a excipientes contenidos en medicamentos y vacunas: revisión de la literatura

M. Albanell-Fernández, A. Escolà Rodríguez, C. López-Cabezas

Rev Ofil. *Ilaphar*, 27 de junio de 2022<https://www.ilaphar.org/hipersensibilidad-a-excipientes-contenidos-en-medicamentos-y-vacunas-revision-de-la-literatura/>

Introducción: Los excipientes son componentes inertes de formas farmacéuticas, empleados para mejorar características farmacodinámicas y organolépticas. La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad a excipientes es generalmente baja, aunque en los últimos años ha cobrado más relevancia; especialmente por excipientes presentes en fármacos antineoplásicos y recientemente, con las vacunas contra SARS-CoV-2.

Objetivos: Generar una herramienta de consulta útil para un adecuado manejo de reacciones de alergia e hipersensibilidad a excipientes presentes en medicamentos y vacunas, revisando la información más relevante publicada respecto a la epidemiología, mecanismos de acción, sistemas de identificación y posibles alternativas disponibles.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed/Medline para recopilar la información disponible en estudios publicados en los últimos 25 años en inglés y español. Se consultaron páginas web de organismos oficiales: EMA, AEMPS y el Instituto para la seguridad de las vacunas (*Institute for Vaccine Safety*) John Hopkins. De cada excipiente se recogió: uso, características fisicoquímicas, medicamentos que los contienen, tipo de alergia con la que se les ha relacionado y descripción de casos reportados.

Resultados: La revisión sistemática incluyó 89 artículos: casos clínicos, artículos originales y revisiones bibliográficas; el 69,6% de ellos publicados en la última década. Este trabajo recoge un total de 16 excipientes, nueve incluidos en medicamentos, cuatro contenidos en vacunas y tres presentes tanto en medicamentos como en vacunas.

Conclusiones: Esta revisión proporciona un resumen actualizado de los principales excipientes relacionados con reacciones de hipersensibilidad aportando información actualizada y detallada a profesionales sanitarios involucrados en el manejo de estas reacciones, contribuyendo así a la administración segura de medicamentos.

Introducción

Los excipientes son componentes inertes de una forma farmacéutica, diferentes del principio activo y del material de acondicionamiento, carentes de actividad farmacológica, que se emplean para mejorar la estabilidad, propiedades organolépticas, influir en la palatabilidad, modificar la solubilidad o mejorar la

cinética de absorción de los medicamentos que los contienen. Entre ellos destacan los conservantes, disgregantes, colorantes, estabilizadores, emulsionantes, solubilizantes y aromatizantes, entre otros [1].

La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad o alergia a este tipo de compuestos es baja; sin embargo, en los últimos años hemos asistido a un creciente interés en este tema, debido especialmente al incremento de reacciones de hipersensibilidad a los excipientes contenidos en ciertos fármacos biológicos y antineoplásicos, y más recientemente, con la aparición de las vacunas contra el SARS-CoV-2.

Por otra parte, el elevado número de excipientes presentes en los medicamentos y la baja especificidad de las manifestaciones que producen, hacen que el diagnóstico resulte complejo, dando lugar a falsos positivos de alergia al principio activo del medicamento que los contiene [2]. Por este motivo, es importante conocer aquellos excipientes más relacionados con reacciones de hipersensibilidad, así como el manejo y alternativas disponibles en cada caso.

El objetivo de este trabajo es recopilar información publicada sobre alergia e hipersensibilidad a los principales excipientes contenidos en medicamentos y en vacunas, generando una herramienta de consulta útil para el adecuado manejo de estos casos. Se revisa la información más relevante publicada respecto a la epidemiología, mecanismos de acción, métodos de identificación y posibles alternativas disponibles, en caso de que las haya.

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

Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product. Emea. 2008;(June):1-12. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-revision-2_en.pdf
2. Barbaud A. Place of excipients in systemic drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):671-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25017684/>

Deprescripción en personas mayores: es el momento de pasar a la acción

Rosa Ana García Pliego, José Miguel Baena Díez, Yolanda Herreros Herreros, Miguel Ángel Acosta Benito
Atención Primaria, agosto 2022 vol 54:8 DOI: [10.1016/j.aprim.2022.102367](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102367) acceso libre

[Deprescripción en personas mayores: es el momento de pasar a la acción | Atención Primaria \(elsevier.es\)](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102367)

El uso de fármacos conlleva innegables beneficios en las personas mayores, pero no está exento de efectos indeseables. La deprescripción es el proceso de revisión sistemática de la medicación con el objetivo de lograr la mejor relación riesgo-beneficio en base a la mejor evidencia disponible. Este proceso

es especialmente importante en mayores polimedicados, sobretatados, frágiles, con enfermedades terminales y en el final de la vida.

La deprescripción debe hacerse de forma escalonada, estableciendo un seguimiento estrecho por si aparecen problemas tras la retirada. En la toma de decisiones es muy importante contar con la opinión del paciente y de los cuidadores, valorando los objetivos del tratamiento según la situación clínica, funcional y social del enfermo.

Existen múltiples herramientas para facilitar a los clínicos la tarea de seleccionar qué fármacos deprescribir (criterios Beers, STOPP-START...). Los grupos farmacológicos más susceptibles de intervención son: antihipertensivos, antidiabéticos, estatinas, benzodiacepinas, antidepresivos, anticolinérgicos, anticolinesterásicos y neurolepticos.

Es un artículo de acceso libre

Descripción de la disponibilidad y normas para el uso de las benzodiacepinas en algunos países de América Latina, 2022

Noelia Speranza Mourine, Stephanie Viroga Espino, Sonia Andrea Naeko Uema et al
Rev Méd Urug 2022; 38(2): e38202 doi: 10.29193/RMU.38.2.1

[Vista de Descripción de la disponibilidad y normas para el uso de las benzodiacepinas en algunos países de América Latina, 2022 \(rmu.org.uy\)](https://www.rmu.org.uy)

Resumen

Introducción: las benzodiacepinas constituyen un grupo farmacológico de amplia prescripción a nivel mundial desde su aparición en la década de 1960. El objetivo del presente estudio fue identificar la disponibilidad, las modalidades de prescripción y dispensación de benzodiacepinas en diferentes países de América Latina, según reglamentación vigente en cada país participante del estudio.

Materiales y métodos: estudio observacional, descriptivo y transversal, realizado con los datos disponibles al año 2022 de todos los países miembros de la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) que fueron parte del estudio. Se utilizaron las bases de datos de las agencias regulatorias, la reglamentación vigente y otros

documentos necesarios para obtener la información sobre la dispensación y prescripción en cada país.

Resultados: doce de los 20 países de la Red CIMLAC completaron el estudio. El total de benzodiacepinas disponible en cada país varió entre 6 y 12 (media: 9). De ellas, en promedio 5 estaban incluidas en listados de medicamentos esenciales nacionales. La mayoría de los países cuentan con combinaciones a dosis fijas con benzodiacepinas. En todos los países se realiza la prescripción por receta especial. Más de la mitad de los países cuentan con recomendaciones nacionales.

Conclusiones: la amplia disponibilidad de benzodiacepinas comercializadas, la existencia de combinaciones a dosis fijas y la falta de recomendaciones nacionales pueden ser factores que contribuyan al uso irracional de este grupo terapéutico.

¿Se están recetando demasiados antidepresivos? Una revisión de la "Receta de antidepresivos sesgada por la evidencia"

Hasta Bruckner

Loco en América, 25 de julio de 2022

<https://www.madinamerica.com/2022/07/antidepressants-prescribed-too-widely-review/>

Editado por Salud y Fármacos

En el Norte Global, los problemas de salud mental han dejado de ser secretos familiares celosamente guardados y se han convertido en un tema de conversación socialmente aceptable. Tal vez el problema de salud mental más discutido es la depresión, que la Organización Mundial de la Salud ahora clasifica como la causa número uno de carga de discapacidad en todo el mundo.

Michael P. Hengartner, en su nuevo libro *Evidence-biased Antidepressant Prescription: Overmedicalisation, Flawed Research, and Conflicts of Interest* (Receta antidepresiva sesgada por la evidencia: sobremedicalización, investigación defectuosa y conflictos de interés), nos recuerda que “hasta la década de 1970, la depresión se consideraba un trastorno grave pero poco frecuente... Los expertos en depresión de la época enfatizaron constantemente que la mayoría las personas con depresión se recuperarían espontáneamente y se mantendrían bien”.

El cambio a la sabiduría convencional actual (que la depresión es una afección médica muy prevalente que requiere una respuesta farmacéutica) solo se produjo en la década de 1980, impulsada deliberadamente por las compañías farmacéuticas con la

esperanza de aumentar el mercado de medicamentos antidepresivos.

Hengartner argumenta enérgicamente que estos medicamentos ahora se recetan en exceso y probablemente causen más daño que bien a la mayoría de los pacientes. Para presentar su caso, hace un recorrido amplio, discutiendo cómo se define, investiga y trata la depresión.

Sostiene que el umbral actual para diagnosticar la depresión es demasiado bajo y se basa en criterios vagos, provocando que los epidemiólogos sobreestimen su prevalencia y que los médicos mediquen innecesariamente a personas sanas. Haciéndose eco del libro clásico *Saving Normal* de Allen Frances, escribe que “muchas condiciones diagnosticadas como depresión mayor no son ni un trastorno mayor ni mental”, sino más bien “respuestas normales (adaptativas) a problemas de la vida cotidiana” que no requieren tratamiento médico.

En referencia a la investigación, la principal queja de Hengartner es que el modelo dominante de depresión asume que se trata de un "desequilibrio químico y deficiencia de serotonina"

favorecido por la industria, y afirma que es un modelo que no está respaldado por evidencia, ha arrojado muy poca información sobre la neurobiología de la depresión y no ha ayudado a progresar en la salud mental. Además, señala sesgos generalizados y sistemáticos en el diseño de ensayos clínicos de medicamentos antidepressivos, incluyendo muestras no representativas, períodos de observación muy cortos, apertura frecuente del ciego, medicación concomitante con medicamentos hipnóticos sedantes, así como sesgo en la comunicación de resultados. En opinión de Hengartner, décadas de ensayos con antidepressivos "todavía no han respondido de manera concluyente... qué tan bien funcionan los antidepressivos" y si sus efectos son clínicamente relevantes.

Mientras tanto, los profesionales como él que cuestionan la sabiduría convencional sobre estos medicamentos o resaltan sus daños son rutinariamente marginados o desacreditados, se queja Hengartner. "Estos ataques de descrédito ciertamente evitan que algunos investigadores aborden preguntas críticas de investigación y hagan preguntas inconvenientes... Deliberadamente o no, tales ataques silencian las voces disidentes y resultan en censura científica". Como resultado, existe una conciencia limitada entre los médicos y los pacientes sobre los efectos secundarios nocivos, a veces graves y posiblemente de por vida, de los antidepressivos.

Como primer paso para arreglar el sistema, Hengartner propone reducir la definición de depresión. Además, en lugar de buscar de inmediato el talonario de recetas, en la mayoría de los casos los proveedores de atención primaria deben orientar a los pacientes hacia vías de tratamiento no farmacológicas, o simplemente adoptar una postura de espera vigilante. Para pacientes con

depresión severa, los medicamentos solo se deben recetar después de una discusión cuidadosa de sus posibles efectos secundarios, incluyendo el riesgo de dependencia. Finalmente, los futuros ensayos clínicos se deben financiar con fondos públicos y centrarse en medidas de impacto sobre la calidad de vida en lugar de solo en los síntomas de depresión centrales, y complementarse con "ensayos pragmáticos de eficacia en el mundo real con muestras representativas y seguimiento a largo plazo" de al menos seis meses.

Este libro está bien escrito, bien investigado y exhaustivamente referenciado. Además, aunque el autor es implacable en su crítica del statu quo, se aleja deliberadamente del extremismo y se esfuerza en enfatizar que "una condena general de los antidepressivos es inapropiada y no es lo mejor para los pacientes, ya que algunos adultos con depresión clínica pueden beneficiarse de los antidepressivos".

Hengartner tiene un éxito magnífico en su objetivo de presentar un fuerte argumento de que los antidepressivos se prescriben en exceso. Sin embargo, al estar firmemente ubicado dentro de uno de los dos campos hostiles, a veces parece sucumbir a la tentación de montar muñecos de paja para derribarlos, y no siempre da a los argumentos y pruebas contrarios el espacio y la consideración que merecen.

Como profano que no está familiarizado con la literatura más amplia, sería cauteloso al tratar este libro como la última palabra sobre un tema complejo, pero puedo recomendarlo como una buena introducción, bien investigada y de fácil lectura a este importante debate.

La OMS recomienda el cabotegravir de acción prolongada para prevenir la infección por el VIH

OMS, 28 de julio de 2022

<https://www.who.int/es/news/item/28-07-2022-who-recommends-long-acting-cabotegravir-for-hiv-prevention>

En sus nuevas guías, la OMS recomienda a los países un enfoque preventivo integral de esta infección que incluya el cabotegravir de acción prolongada

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado hoy unas nuevas directrices para usar el cabotegravir inyectable de acción prolongada como profilaxis anterior a la exposición al VIH y ha hecho un llamamiento a los países para que ofrezcan esta opción preventiva segura y de gran eficacia a las personas con alto riesgo de infección.

Dichas directrices, que se publican justo antes de la 24.^a Conferencia Internacional sobre el Sida (AIDS 2022), serán de ayuda para que los países incorporen este medicamento en un enfoque integral de prevención de la infección por el VIH y facilitarán la investigación operativa que se necesita con urgencia.

Las nuevas directrices se publican en un momento crítico en que las actividades preventivas se han estancado. En 2021 se registraron 1,5 millones de nuevas infecciones por el VIH, la misma cifra que en 2020, y de estos datos se deduce que cada día se infectaron por primera vez 4000 personas. El 70% de estas infecciones afectan a grupos poblacionales específicos

(trabajadores sexuales masculinos y femeninos, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, consumidores de drogas intravenosas, presos y personas transgénero) y a sus parejas sexuales.

La Dra. Meg Doherty, Directora de los Programas Mundiales de la OMS sobre VIH, Hepatitis e Infecciones de Transmisión Sexual, ha señalado: «El cabotegravir inyectable de acción prolongada es inocuo y muy eficaz como prevención de la infección por el VIH, pero solo se encuentra disponible para realizar estudios. Esperamos que estas nuevas directrices ayuden a los países a impulsar la incorporación y la administración de este medicamento junto con otras opciones preventivas, como la profilaxis oral anterior a la exposición y el anillo vaginal con dapivirina».

Como profilaxis anterior a la exposición, las dos primeras inyecciones intramusculares de cabotegravir inyectable de acción prolongada se administran separadas por un intervalo de 4 semanas y, a continuación, se pasa a una pauta de una inyección cada 8 semanas. Los resultados de dos ensayos aleatorizados (HPTN 083 y HPTN 084) indican que este medicamento es inocuo y muy eficaz en las mujeres cisgénero, los hombres cisgénero que tienen relaciones sexuales con hombres y las

mujeres transgénero que tienen relaciones sexuales con hombres. Estos datos son de gran importancia, puesto que se observó que con este tratamiento logró una reducción relativa del 79% del riesgo de infección por el VIH con respecto a la profilaxis oral diaria anterior a la exposición, que presenta problemas de cumplimiento por los usuarios. Además, estos estudios muestran que estos usuarios aceptan bien las inyecciones de acción prolongada y, en algunos casos, los prefieren a la administración oral diaria.

En la conferencia de prensa ofrecida hoy en la Conferencia Internacional sobre el Sida 2022 se ha anunciado también la puesta en marcha de una nueva coalición para agilizar el acceso al cabotegravir de acción prolongada en todo el mundo. Entre otras actividades, esta coalición, que convocan la OMS, el Unitaïd, el ONUSIDA y el Fondo Mundial, definirá las intervenciones que se deben efectuar en el mercado para facilitar el acceso a corto y largo plazo a este tratamiento, fijará pautas para su financiación y su adquisición, prestará apoyo a fin de aplicar programas de prevención de la infección por el VIH en el mundo y publicará orientaciones normativas.

Rachel Baggaley, jefa del Equipo de Pruebas, Prevención y Grupos Poblacionales de los Programas Mundiales de la OMS sobre VIH, Hepatitis e Infecciones de Transmisión Sexual, ha dicho: «Para alcanzar los objetivos de prevención establecidos por las Naciones Unidas, debemos potenciar el acceso rápido y equitativo a todas las herramientas de prevención eficaces, incluida la profilaxis de acción prolongada anterior a la exposición. Con ese fin, se deberán superar obstáculos importantes en los países de ingresos medianos y bajos, como los costos y las dificultades de aplicación»

La OMS continuará respaldando las estrategias basadas en la evidencia para aumentar el acceso y la aceptación de la profilaxis anterior a la exposición, incorporando el cabotegravir de acción prolongada a las opciones disponibles. Se aplicarán las siguientes intervenciones básicas:

- La OMS ayudará a los países y los asociados a incluir el cabotegravir de acción prolongada de forma eficaz e inocua en los programas de prevención de la infección por el VIH.
- La OMS colabora con el Unitaïd y con otros asociados en proyectos de aplicación de avances científicos a fin de resolver las cuestiones pendientes relativas a la inocuidad y los obstáculos a la ejecución, así de para conocer la opinión de los usuarios respecto al cabotegravir de acción prolongada con respecto a otras opciones de prevención de la infección por el VIH.
- La OMS coopera con los países, las comunidades y los donantes, entre ellos el Fondo Mundial, el PEPFAR y la Fundación Bill y Melinda Gates, para fomentar la incorporación del cabotegravir de acción prolongada en sus programas y promover la investigación aplicada y el

seguimiento de los programas, de modo que este medicamento se administre de forma eficaz e inocua para que tenga la máxima repercusión.

- La Red Mundial de la OMS sobre Profilaxis Previa a la Exposición organizará este año webinarios sobre el cabotegravir de acción prolongada a fin de aumentar la concienciación y de proporcionar información actualizada a los países, los colectivos y los responsables de la ejecución.
- En abril de 2022, la OMS añadió el cabotegravir de acción prolongada a la lista de productos sobre los que envió una invitación a manifestar interés en que se realice una evaluación con vistas a obtener la precalificación, y está trabajando con los países para autorizar su comercialización.

Tanto la profilaxis oral anterior a la exposición como el cabotegravir inyectable de acción prolongada son muy eficaces, y la OMS continuará promoviendo que se cuente con distintas opciones profilácticas. Este nuevo tratamiento amplía las soluciones disponibles y debería ofrecerse siempre como opción, además de la profilaxis oral anterior a la exposición. Es posible que algunas personas prefieran seguir tomando los comprimidos orales, mientras que las que no quieren o no puedan tomar comprimidos a diario opten por las inyecciones. En la Conferencia Internacional sobre el Sida 2022, la OMS ha presentado también nuevas orientaciones sobre la profilaxis anterior a la exposición (en inglés) que simplifican estos servicios y presentan diversas opciones para facilitar el acceso, incluida la administración fuera de los establecimientos de salud.

Al igual que con las directrices anteriores, la OMS ha basado sus nuevas directrices en criterios de salud pública que tienen en cuenta la eficacia, la aceptabilidad, la viabilidad y las necesidades de recursos en diversos contextos. Con ese fin, en ellas se explica cómo facilitar la administración del cabotegravir inyectable de acción prolongada y la investigación operativa que se necesita con urgencia para aplicar esta intervención y solventar problemas de toxicidad, y se aporta información útil para tomar decisiones relativas al modo de proporcionar y ampliar satisfactoriamente este tratamiento profiláctico. En las directrices se señalan cuestiones sobre las que es preciso seguir investigando, como la resistencia a los fármacos utilizados para tratar la infección por el VIH, las pruebas de detección del virus, los modelos de prestación de servicios, las necesidades de recursos, la inocuidad durante el embarazo y la lactancia, y el suministro del medicamento en zonas geográficas y para poblaciones no incluidas en los ensayos.

Asimismo, se señala que los jóvenes y los grupos de población con más riesgo suelen tener dificultades para acceder a los servicios actuales de profilaxis anterior a la exposición. Es necesario que las comunidades participen en el establecimiento y la prestación de los servicios de prevención de esta infección para mejorar su eficacia y su aceptabilidad y para potenciar la capacidad de elección de los usuarios.

Un ensayo compara el tratamiento titulado (con ajuste progresivo de dosis) con dos fármacos para la gota: Alopurinol y Febuxostat (*Trial compares titrated treatment with two gout drugs: allopurinol and febuxostat*)

Worst Pills, Best Pills Newsletter agosto 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: Fármacos para la gota, alopurinol, Lopurin, Zyloprim, febuxostat, Uloric, ensayo CARES, pacientes con enfermedad cardiovascular, modificaciones en estilo de vida.

La gota es una enfermedad crónica que afecta aproximadamente al 4% de los adultos estadounidenses [1]. Se trata de un tipo de artritis inflamatoria dolorosa caracterizada por una cantidad excesiva de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia), que puede provocar brotes repentinos de gota (ataques) por los depósitos de cristales de ácido úrico en forma de aguja en las articulaciones, causando enrojecimiento, hinchazón y dolor.

Los medicamentos que más se utilizan para reducir el ácido úrico son dos. El primero es el alopurinol (Lopurin, Zyloprim), que ha sido el medicamento de primera línea para prevenir los ataques de gota desde que la FDA lo aprobó en 1966 [2]. El alopurinol es especialmente eficaz para reducir el ácido úrico en pacientes con enfermedades renales [3]. El segundo es el febuxostat (Uloric), que la FDA aprobó en 2009 y es casi 20 veces más caro que el alopurinol [4, 5].

El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* ha recomendado durante mucho tiempo el uso de alopurinol para la mayoría de los pacientes con gota y ha designado al febuxostat como un fármaco “No Usar” [6, 7].

Uno de los puntos débiles de los principales ensayos clínicos que apoyaron la aprobación de febuxostat, es que comparaban a los sujetos que recibían dosis fijas de febuxostat con los que recibían una dosis máxima de alopurinol, en lugar de comparar dosis progresivas de estos fármacos hasta lograr una reducción adecuada de los niveles de ácido úrico en sangre, que es lo que se debería hacer al tratar a los pacientes con gota. Un nuevo ensayo clínico aleatorio que abordó esta limitación y planteó la hipótesis de que el alopurinol era inferior al febuxostat, demostró que el alopurinol era de hecho mejor que el febuxostat para controlar los brotes de gota, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica moderada.

El nuevo ensayo, financiado por el Departamento de Asuntos de los Veteranos, se inició antes de que la FDA advirtiera sobre los riesgos del febuxostat y limitara su uso (ver la siguiente sección). Los resultados del ensayo se publicaron en el número de marzo de 2022 de la revista *New England Journal of Medicine (NEJM Evidence)*, una nueva revista en línea.

Fundamentos de nuestra posición respecto a febuxostat

Nuestra designación de “No Usar” para febuxostat se basa en la evidencia de los ensayos clínicos que apoyaron su aprobación, y mostraron que aunque el medicamento disminuyó los niveles de ácido úrico en la sangre más que el alopurinol, no fue más eficaz que el alopurinol en prevenir los ataques de gota, que es el objetivo principal del tratamiento [8]. Además, hubo evidencia temprana preocupante que sugiere que febuxostat aumentó el riesgo de efectos adversos cardiovasculares graves y la correspondiente mortalidad.

En junio de 2018, solicitamos a la FDA que prohibiera el febuxostat [9] tras la publicación de los hallazgos de un ensayo de seguridad posterior a la comercialización (llamado CARES) que fue requerido por la agencia. Estos descubrimientos aportaron pruebas más sólidas de que febuxostat aumenta la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, en comparación con el alopurinol.[10]

En febrero de 2019, la FDA ordenó la adición de una advertencia de recuadro negro, la advertencia más grave de la agencia, al etiquetado de febuxostat, indicando que los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida que fueron tratados con el medicamento tuvieron un mayor riesgo de muerte en comparación con pacientes similares tratados con alopurinol [11, 12]. La agencia también limitó el uso aprobado de febuxostat a ciertos pacientes que tienen una respuesta inadecuada a las dosis progresiva máxima de alopurinol, que no pueden tolerar el alopurinol o para quienes no se recomienda el tratamiento con alopurinol.

El nuevo ensayo clínico [13]

Los investigadores del ensayo inscribieron a 940 sujetos con gota e hiperuricemia. Según el diseño propuesto por los investigadores, un tercio de estos sujetos padecían enfermedad renal crónica moderada (estadio 3), lo que se aproxima a la prevalencia de esta afección entre los pacientes con gota. Los sujetos del ensayo fueron aleatorizados para recibir alopurinol o febuxostat durante 72 semanas.

El ensayo tuvo tres fases: de la semana 0 a la 24 (durante la cual las dosis de alopurinol y febuxostat se ajustaron gradualmente en cada sujeto para lograr una reducción adecuada de los niveles de ácido úrico en sangre); de la semana 25 a la 48 (durante la cual se permitieron nuevos ajustes a la dosis de ambos fármacos hasta la semana 33); y de la semana 49 a la 72 (durante la cual no se permitieron ajustes a la dosis de los fármacos).

Los sujetos recibieron las primeras dosis de 100 miligramos (mg) de alopurinol, y se fueron incrementando hasta alcanzar el máximo de 800 mg, o de 40 mg de febuxostat. La dosis máxima de febuxostat era inicialmente de 120 mg pero a petición de la FDA se redujo a 80 mg. Todos los sujetos recibieron también un tratamiento antiinflamatorio (principalmente con colchicina [Colcrys, Gloperba, Mitigare]) en las dos primeras fases del ensayo, que se recomienda como profilaxis de los ataques de gota durante el tratamiento inicial con alopurinol o febuxostat.

En la tercera fase, los investigadores descubrieron que el 37% de los sujetos del grupo tratado con alopurinol sufrieron uno o más brotes de gota (el principal resultado de eficacia del ensayo), en comparación con el 44% de los del grupo tratado con febuxostat. Este hallazgo negó la hipótesis de que el alopurinol es inferior al febuxostat. Sin embargo, el 80% de los sujetos de ambos grupos alcanzaron sus niveles objetivo de ácido úrico en sangre.

Entre los sujetos con enfermedad renal crónica moderada, el 32% y el 45% de los sujetos tratados con alopurinol y febuxostat,

respectivamente, experimentaron uno o más brotes de gota durante la tercera fase del ensayo. Los sujetos con enfermedad renal crónica moderada de ambos grupos tuvieron tasas similares de éxito similar en la consecución de sus niveles objetivo de ácido úrico en sangre.

Para todos los sujetos y para el subgrupo de sujetos con enfermedad renal crónica moderada, no hubo diferencia entre los dos grupos de fármacos en cuanto a la frecuencia de efectos adversos graves, incluyendo los eventos cardiovasculares. Sin embargo, a diferencia del ensayo Cares, el presente ensayo no fue lo suficientemente amplio como para evaluar la seguridad cardiovascular. Por lo tanto, sus resultados de seguridad no anulan los del ensayo Cares.

Lo que puede hacer

Debe evitar empezar a utilizar febuxostat si no lo está tomando actualmente. Si ya está tomando febuxostat, consulte a su médico sobre la posibilidad de cambiar al alopurinol, un medicamento para la gota más antiguo y más seguro. Si el alopurinol no consigue prevenir adecuadamente los ataques de gota, hable con su médico sobre la posibilidad de añadir probenecid (Probalan). Es importante que no deje de tomar febuxostat sin consultar antes con su médico, ya que hacerlo podría agravar su enfermedad [14]. Busque atención médica de urgencia de inmediato si experimenta dolor en el pecho, mareos, entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, latidos cardíacos rápidos o irregulares, dificultad para respirar, dolor de cabeza repentino y problemas para hablar mientras toma febuxostat.

También debe hablar con su médico sobre las modificaciones de estilo de vida que pueden reducir el riesgo de ataques agudos de gota, como perder peso, evitar o reducir el consumo de alcohol y hacer cambios en la dieta para reducir los niveles de ácido úrico en sangre.

Referencias

- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991-999.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res.* 2020;72(6):744-760.
- Casper Pharma LLC. Label: allopurinol (ZYLOPRIM). December 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/016084s0441bl.pdf. Accessed June 1, 2022.
- Takeda Pharmaceuticals. Label: febuxostat (ULORIC). February 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021856s0131bl.pdf. Accessed June 1, 2022.
- O'Dell JR, Brophy MT, Pillinger MH, et al. Comparative effectiveness of allopurinol and febuxostat in gout management. *NEJM Evid.* 2022;1(3):10.1056/evidoa2100028.
- Gout drug febuxostat (ULORIC): Risks outweigh benefits. *Worst Pills, Best Pills News.* May 2018. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1195>. Accessed June 1, 2022.
- New gout drug febuxostat (ULORIC) has important drug interactions: Do Not Use until 2016. *Worst Pills, Best Pills News.* November 2009. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/667>. Accessed June 1, 2022.
- Public Citizen's Health Research Group. Testimony before the FDA's Arthritis Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee regarding febuxostat. January 11, 2019. <https://www.citizen.org/sites/default/files/2464.pdf>. Accessed June 1, 2022.
- Public Citizen's Health Research Group. Petition to ban febuxostat (ULORIC). June 21, 2018. <https://www.citizen.org/sites/default/files/2434.pdf>. Accessed June 1, 2022.
- White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200-1210.
- Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). February 21, 2019. <https://www.fda.gov/media/120418/download>. Accessed June 1, 2022.
- Takeda Pharmaceuticals. Label: febuxostat (ULORIC). February 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021856s0131bl.pdf. Accessed June 1, 2022.
- O'Dell JR, Brophy MT, Pillinger MH, et al. Comparative effectiveness of allopurinol and febuxostat in gout management. *NEJM Evid.* 2022;1(3):10.1056/evidoa2100028.
- Food and Drug Administration. Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning for increased risk of death with gout medicine uloric (febuxostat). February 21, 2019. <https://www.fda.gov/media/120418/download>. Accessed June 1, 2022.

¿Estatinas en mayores de 75 años?

E. Marco Tejón y M.I. Muñoz Carreras

Boletín Farmacéutico de Castilla-La Mancha Vol. XXIII, N.º 1, 2022.
[bft_2022_1_estatinas_en_mayores_de_75_anos.pdf \(castillalamancha.es\)](#)

Sumario

- Introducción.
- Revisión de los tratamientos con estatinas en mayores de 75 años.
 - ¿Era necesario y sigue siéndolo tanto en prevención primaria como secundaria?
 - ¿Es adecuada una dosis intensiva?: No siempre.
 - Revisando la seguridad: edad, dosis, interacciones.
- ¿Podemos deprescribir las estatinas en mayores de 75 años?
- Anexos.

1.- Introducción

La enfermedad cardiovascular (CV) sigue siendo la principal causa de muerte en España y la prevalencia incrementa progresivamente con la edad, siendo los pacientes ancianos (>75 años) los de mayor riesgo de desarrollarla.

La dislipemia, junto al tabaquismo, obesidad e hipertensión, son los principales factores de riesgo CV, pero hay que recordar que el riesgo de eventos coronarios a nivel poblacional atribuible al colesterol es menor que el de otros factores de riesgo como el sobrepeso y el tabaquismo [1].

El elevado volumen de prescripción de estatinas radica en que son los hipolipemiantes de elección en prevención CV por haber demostrado reducir la morbimortalidad CV, la necesidad de intervenciones coronarias e, incluso, contribuir a la regresión de la aterosclerosis [1,2]. A pesar de este dato, las recomendaciones de uso no son categóricas para toda la población, estableciéndose diferentes recomendaciones para pacientes en prevención primaria o secundaria y para pacientes de mediana o de edad avanzada (>75 años). Así mismo, no son coincidentes las distintas guías de práctica clínica (GPC), a pesar de estar basadas en las mismas fuentes de evidencia, siendo llamativas las diferencias en pacientes ancianos.

El posicionamiento de las estatinas en prevención CV se concluye de ensayos clínicos (EC) realizados en poblaciones de estudio donde los mayores de 75 años están infrarrepresentados y en la mayor parte de ellos han sido excluidos.

La eficacia y seguridad en pacientes menores de 75 años no debería extrapolarse a los mayores de 75 años, ya que en el balance beneficio/riesgo también hay que considerar los cambios

farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados a la edad, las comorbilidades, la pluripatología y polifarmacia. Así mismo, no olvidar, que la práctica totalidad de EC se ha efectuado con grupos de personas con riesgo CV mayor al de España. En consecuencia, hay que plantearse que los beneficios esperables de una intervención deberían ser menores que los observados por los estudios de referencia1 .

Las estatinas son uno de los fármacos más prescritos en mayores de 75 años y su consumo sigue incrementándose. El objetivo del boletín es optimizar los tratamientos y promover su revisión en pacientes ancianos. Para ello, es necesario abordar qué conocemos del beneficio de las estatinas en prevención primaria y secundaria en mayores de 75 años, cuáles son los aspectos de seguridad relevantes, cuál es el posicionamiento de las diferentes GPC y, por último, en qué pacientes se podría plantear una deprescripción o una reducción de dosis.

[Se puede leer el resto del artículo pulsando el enlace del encabezado](#)

Evaluación de la asociación del efecto absoluto y relativo del tratamiento de la estatina y la reducción de la lipoproteína de baja densidad del colesterol: una revisión sistemática y meta-análisis

(Evaluating the association between low-density lipoprotein cholesterol reduction and relative and absolute effects of statin treatment: A systematic review and meta-analysis)

P. Byrne, M. Demasi, M. Jones, S.M. Smith, K.K. O'Brien, R. DuBroff

JAMA Intern Med. 2022;182(5):474–481. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0134

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, LDL-C, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa

Puntos clave

Pregunta

¿Cuál es la asociación entre la reducción inducida por las estatinas de los niveles de lipoproteínas de colesterol de baja densidad (LDL-C) y la reducción absoluta y relativa en los resultados clínicos individuales, como en la mortalidad por todas las causas, el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular?

Hallazgos En este meta-análisis de 21 ensayos clínicos aleatorizados en prevención primaria y secundaria que analizaron la eficacia de las estatinas para reducir la mortalidad total y los resultados cardiovasculares, hubo una heterogeneidad significativa pero también reducciones del 0,8 % en el riesgo absoluto de mortalidad por todas las causas. 1,3 % para infarto de miocardio y 0,4 % para accidente cerebrovascular en los asignados al azar al tratamiento con estatinas en comparación con el control, con reducciones del riesgo relativo del 9 %, 29 % y 14 %, respectivamente. Una meta-regresión no fue concluyente con respecto a la asociación entre la magnitud de la reducción de LDL-C inducida por estatinas y la mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Significado Los resultados del estudio sugieren que los beneficios absolutos de las estatinas son modestos, pueden no estar fuertemente mediados por el grado de reducción de LDL-C y se deben comunicar a los pacientes como parte de la toma de

decisiones clínicas informadas, así como para informar las guías clínicas y las políticas públicas.

Resumen

Importancia. No está clara la asociación entre la reducción inducida por las estatinas en los niveles de lipoproteínas de baja densidad del colesterol (LDL-C) y la reducción del riesgo absoluto en los resultados individuales, en lugar de en las variables combinadas, como mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Objetivo. Evaluar la asociación entre las reducciones absolutas en los niveles de LDL-C tras el tratamiento con estatinas y la mortalidad por todas las causas, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular para facilitar la toma de decisiones compartidas entre los médicos y sus pacientes e informar las guías clínicas y las políticas.

Fuentes de Datos. Se realizaron búsquedas en PubMed y Embase para identificar ensayos elegibles publicados entre enero de 1987 y junio de 2021.

Selección de estudios. Grandes ensayos clínicos aleatorizados que analizaron la eficacia de las estatinas para reducir la mortalidad total y los resultados cardiovasculares, con una duración planificada de 2 años o más, que informaron cambios absolutos en los niveles de LDL-C. Las intervenciones fueron tratamiento con estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa) versus placebo o atención habitual. Los participantes fueron hombres y mujeres mayores de 18 años.

Extracción y síntesis de datos Tres revisores independientes extrajeron datos y/o evaluaron la calidad metodológica y la certeza de la evidencia utilizando la herramienta de riesgo de sesgo 2 y la Clasificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo, y Evaluación. Cualquier diferencia de opinión se resolvió por consenso. Se hicieron meta-análisis y meta-regresiones

Medidas y Resultado Principal Primer Resultado: todas las causas de mortalidad. Resultados secundarios: infarto de miocardio, accidente cerebro-vascular

Hallazgos Se incluyeron 21 ensayos en el análisis. Los metaanálisis mostraron reducciones en el riesgo absoluto de 0,8 % (IC 95 %, 0,4 %-1,2 %) para la mortalidad por todas las causas, 1,3 % (IC 95 %, 0,9 %-1,7 %) para el infarto de miocardio y 0,4 % (IC del 95 %, 0,2 %-0,6 %) para accidente cerebrovascular en los asignados al azar al tratamiento con

estatinas, con reducciones asociadas del riesgo relativo del 9 % (IC del 95 %, 5 %-14 %), 29 % (IC del 95 %, 22 %-34%) y 14% (IC 95%, 5%-22%) respectivamente. Una metarregresión que exploró la posible asociación mediadora de la magnitud de la reducción de LDL-C inducida por estatinas y los resultados no fue concluyente.

Conclusiones y relevancia Los resultados de este metaanálisis sugieren que las reducciones del riesgo absoluto del tratamiento con estatinas en términos de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular son modestas en comparación con las reducciones en el riesgo relativo, y la presencia de una heterogeneidad significativa reduce la certeza de la evidencia. No se estableció una asociación concluyente entre las reducciones absolutas en los niveles de LDL-C y los resultados clínicos individuales, y estos hallazgos subrayan la importancia de discutir las reducciones de riesgo absoluto al tomar decisiones clínicas informadas con pacientes individuales.

La gabapentina y la pregabalina acarrear la prescripción de diuréticos

Rev Prescrire 2022; 31 (239): 190

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: edema periférico, lumbalgia, neuropatía, dolor neuropático, hidroclorotiazida, furosemida

El edema periférico es un efecto adverso conocido de la *gabapentina* y la *pregabalina* (Lyrica u otras marcas). En 2021, un equipo canadiense investigó la cantidad de casos en que se prescribieron diuréticos después del uso de esos medicamentos (fuera de indicación) para tratar la lumbalgia [1].

Utilizando la base de datos de un seguro médico, los autores estudiaron los datos de aproximadamente 260.000 pacientes mayores de 66 años, registrados entre 2011 y 2019 con un diagnóstico reciente de lumbalgia. Los pacientes no tenían historial de insuficiencia cardíaca, renal o hepática ni de epilepsia. No se les había recetado *gabapentina*, *pregabalina* ni diuréticos durante el año previo, y no estaban tomando antiinflamatorios no esteroideos (que son una causa conocida del edema). La *pregabalina* o la *gabapentina* se dispensó a 7.867 de estos pacientes durante la semana siguiente al diagnóstico de lumbalgia. La mitad de estos pacientes eran mayores de 74 años [1].

Durante los 90 días posteriores al diagnóstico de lumbalgia, fue más frecuente que se dispensara un diurético a los pacientes que habían recibido *pregabalina* o *gabapentina* que a los que no los habían recibido: 2% frente a 1,3% (riesgo relativo estimado [RR] de aproximadamente 1,4, con un intervalo de confianza de 95% [IC95] de 1,2 a 1,7). Los diuréticos utilizados fueron principalmente *furosemida* (49%) e *hidroclorotiazida* (37%). La

mediana del intervalo desde que se dispensó *pregabalina* o *gabapentina* hasta que se dispensó un diurético fue inferior a 36 días [1].

Los autores no informaron efectos adversos de los diuréticos, que son muy conocidos y suelen ser más preocupantes en los pacientes mayores, ya que pueden provocar caídas. Estos efectos adversos incluyen desequilibrios hidroelectrolíticos, hipotensión, mareos y aumento de la diuresis, que hace que los pacientes tengan que levantarse de la cama durante la noche para orinar [2].

En la práctica, los efectos adversos de los medicamentos en ocasiones hacen que, con la esperanza de disminuirlos, se prescriba un medicamento adicional. Sin embargo, el medicamento que se agrega también tiene efectos adversos. El beneficio de los tratamientos con combinaciones de ese tipo se vuelve más y más incierto, especialmente cuando la eficacia del medicamento que inició la cadena no ha demostrado ser más eficaz que un placebo. Suele ser preferible reevaluar toda la situación y buscar un tratamiento más apropiado y simple.

Referencias

1. Read SH et al. "Evidence of a gabapentinoid and diuretic prescribing cascade among older adults with lower back pain" *J Am Geriatr Soc* 2021; 69 (10): 2842-2850 + suppl 12 pages.
2. Prescrire Rédaction "Diurétiques" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

Dolor crónico no-oncológico: ¿opioides?

INFAC. 2022;30(1):1-10

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2022/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_30_1_OPIOIDES-DCNO.pdf

Los fármacos opioides tienen un papel claramente establecido en el tratamiento del dolor agudo, el dolor oncológico y en la fase final de la vida. Sin embargo, no han demostrado un perfil

beneficio-riesgo favorable a largo plazo en el dolor crónico no oncológico (DCNO), por lo que las guías actuales no los recomiendan salvo en casos muy seleccionados [1-6].

Pese a ello, los datos de consumo de opioides en la Comunidad Autónoma del País Vasco muestran un consumo en continuo crecimiento, duplicándose el valor de la DHD en los últimos 12 años, pasando de ocho DHD en el año 2009 a 16,4 DHD en 2020, situación similar a la observada a nivel estatal [7]. Por otra parte, cada vez se dispone de más información sobre efectos adversos como la hiperalgesia, la dependencia o la adicción, que se suman a los efectos secundarios más comunes de estos fármacos como el estreñimiento, las náuseas, la somnolencia y los mareos [2]

Frente al actual modelo asistencial centrado en el tratamiento farmacológico, numerosos autores están planteando un cambio en el abordaje del dolor, proponiendo pasar de un modelo biomédico que pone énfasis en encontrar y tratar la causa subyacente del dolor a un modelo biopsicosocial que identifica los factores psicológicos, sociales y culturales como elementos contribuyentes del mismo [1,4-10].

La gran utilización de los opioides en el DCNO, los problemas de seguridad detectados derivados de esta utilización, junto con los conocimientos actuales sobre la neurobiología del dolor, son los principales motivos para revisar de nuevo el papel de los opioides en el abordaje del DCNO.

Puede leer el boletín completo en español en el siguiente enlace: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2022/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_30_1_OPIOIDES-DCNO.pdf

Referencias

1. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397:2082–97. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00393-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00393-7/fulltext)

2. If not opioids, then what?. *Medicinewise News*. January 2020. NPS-MedicineWise. Disponible en: https://www.nps.org.au/assets/NPS2287a_Opioids_MW_News_v3.pdf
3. Tauben D, Stacey BR. Pharmacologic management of chronic non-cancer pain in adults. In: UpToDate@ Crowley M, ed. UpToDate 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-management-of-chronic-non-cancer-pain-in-adults?>
4. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65(No.RR-1):1–49. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/pdfs/rr6501e1.pdf>
5. Rosenberg JM, Brandon M, Bilka BM, Wilson SM, Spevak C. Opioid therapy for chronic pain: overview of the 2017. US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense Clinical Practice Guideline. *Pain Medicine*. 2018;19:928–941. Disponible en: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/19/5/928/4098277>
6. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ*. 2017;189:E659-66. Disponible en: <https://www.cmaj.ca/content/189/18/E659.short>
7. Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial. Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20210927_Plan_Optimizacion_Opioides.pdf
8. Tauben D, Stacey BR. Approach to the management of chronic non-cancer pain in adults. In: UpToDate@ Crowley M, ed. UpToDate 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-management-of-chronic-non-cancer-pain-in-adults?>
9. Stannard C. Where now for opioids in chronic pain?. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2018;56(10):118-122. Disponible en: <https://dtb.bmj.com/content/dtb/56/10/118.full.pdf>
10. Aguirrezabal I, Galán MA, Montero F. Abordaje no farmacológico del dolor. *FMC*. 2020;27(3):145-153. Disponible en: <https://www.fmc.es/es-abordaje-no-farmacologico-del-dolor-articulo-S1134207219302415>

Rivaroxabán (Xarelto) para el tromboembolismo venoso en niños y adolescentes

Rev Prescrire 2022; 31 (239): 173-175

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: hemorragia, tromboembolismo, vitamina K, heparina, anticoagulante, factor Xa de la coagulación, warfarina

Una alternativa que se administra por vía oral

Puede ser de ayuda

A comienzos de 2022, según los resultados de un ensayo clínico con 500 pacientes, no se ha demostrado que, en los casos raros de tromboembolismo en niños y adolescentes, el *rivaroxabán* tenga un balance riesgo-beneficio más favorable que el de un derivado de la heparina (solo o seguido de un antagonista de la vitamina K). En niños, el balance riesgo-beneficio del *rivaroxabán* es incierto, principalmente por el aumento del riesgo de hemorragias. Cuando la administración de un anticoagulante por vía parenteral y los reiterados muestreos de sangre para las pruebas de laboratorio afectan el cumplimiento del tratamiento, la administración por vía oral de *rivaroxabán* es una opción para los niños mayores de dos años. En el caso de los niños más pequeños, el *rivaroxabán* es una opción que solo se debería

utilizar en el contexto de una investigación clínica, donde se hace un seguimiento cuidadoso.

XARELTO - rivaroxabán comprimidos y gránulos para suspensión oral

- 15 mg o 20 mg *rivaroxabán* por comprimido
- 1 mg *rivaroxabán* por ml de suspensión oral reconstituida (1 frasco contiene 50 ml o 100 ml de suspensión con un tapón de seguridad + 1 adaptador + 1 jeringa para la reconstitución + 2 o 4 jeringas azules para la administración oral, dependiendo del tipo de envase, por caja)

Bayer Healthcare

■ Anticoagulante; inhibidor del factor Xa

■ Nueva indicación: tratamiento del tromboembolismo venoso y prevención de las recurrencias, al menos cinco días después del tratamiento inicial con un anticoagulante parenteral en:

- recién nacidos (a término, que pesen al menos 2,6 kg), niños y adolescentes (suspensión oral)
- niños y adolescentes que pesen entre 30 kg y 50 kg (comprimidos de 15 mg)

– niños y adolescentes que pesen más de 50 kg (comprimidos de 20 mg). [procedimiento centralizado UE]

Dosis:

– pacientes que pesen entre 2,6 kg y 30 kg: de 2,4 mg a 10 mg por día (es decir, 2,4 ml a 10 ml de suspensión oral reconstituida) dependiendo del peso, administrado en dos o tres dosis

– pacientes que pesen entre 30 kg y 50 kg: 15 mg (es decir, 1 comprimido de 15 mg o 15 ml de suspensión oral reconstituida) una vez al día

– pacientes que pesen más de 50 kg: 20 mg (es decir, 1 comprimido de 20 mg o 20 ml de suspensión oral reconstituida) una vez al día

Comparar antes de decidir

Los casos de trombosis venosa, en particular los que afectan el cerebro o que pueden causar una embolia pulmonar, son raros en niños: son aproximadamente 100 veces menos frecuentes que entre los adultos. En ocasiones, son mortales. El riesgo de tromboembolismo aumenta especialmente en presencia de un catéter venoso central, cáncer, infección aguda, cardiopatías, síndrome nefrótico y durante la hospitalización, por ejemplo, para una cirugía. Los niños menores de un año y los adolescentes son los que tienen mayor riesgo. El uso de anticonceptivos hormonales aumenta el riesgo de tromboembolismo en adolescentes [1-3].

Elección del tratamiento: extrapolado de los datos de las evaluaciones en adultos. Al igual que en los adultos, el tratamiento de los tromboembolismos venosos en los niños busca eliminar el coágulo sanguíneo y prevenir las complicaciones y la recurrencia. Las recomendaciones se basan mayormente en la extrapolación de los datos de las evaluaciones en adultos. La utilidad del tratamiento anticoagulante, su duración y la elección del medicamento dependen principalmente de la edad, el contexto en el que ocurrió el evento trombótico y su localización, la gravedad de los síntomas, la presencia de factores de riesgo de recurrencia y complicaciones, y los antecedentes médicos de los niños [1-3].

En los niños menores de un año, la falta de evaluaciones del tratamiento y las características específicas de la hemostasia en este grupo etario dificulta elegir entre monitorear la evolución de la trombosis con imágenes (sin un tratamiento anticoagulante) o administrar un tratamiento anticoagulante desde el comienzo [1,3].

En niños, cuando parece necesario administrar un anticoagulante, el tratamiento inicial es un derivado de la heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular) durante 5 a 10 días. Después se continúa el tratamiento anticoagulante, a menudo durante al menos seis semanas, con un derivado de la heparina o con *warfarina* por vía oral, un antagonista de la vitamina K [1-5].

Dado que las formas farmacéuticas de los derivados de la heparina no se diseñaron para las dosis que se inyectan a los niños, se requiere una manipulación cuidadosa durante su preparación. Además, se deben tomar muestras de sangre con regularidad para controlar el recuento de plaquetas debido a que el tratamiento con heparina conlleva un riesgo de trombocitopenia grave. Los antagonistas de la vitamina K tienen un estrecho margen terapéutico que también requiere que se hagan pruebas de sangre frecuentes para ir ajustando la dosis

según los valores de INR (Coeficiente Internacional Normalizado) [1-5].

En Francia, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se usan fuera de indicación para tratar a niños y adolescentes. En contraste, el resumen de las características del producto (RCP) de las heparinas no fraccionadas no restringe su uso a adultos. Hay una suspensión oral a base de *warfarina*, que solo se puede usar en hospitales, con una autorización de uso compasivo [1,2,6,7].

¿Qué hay de nuevo?

El *rivaroxabán* es un anticoagulante que inhibe el factor Xa de la coagulación. Ya había sido autorizado en la UE para una gama de trastornos tromboembólicos en adultos y ahora ha sido autorizado también para su uso en niños (desde el nacimiento) y adolescentes, para el tratamiento y la prevención de trombosis venosas, después de un tratamiento inicial de al menos cinco días con un anticoagulante por vía parenteral. Es el primer inhibidor del factor Xa de uso oral que recibe un permiso de comercialización en la UE para tratar a niños y adolescentes, con una formulación pediátrica que se comercializa en gránulos para suspensión oral [3,6].

¿Qué beneficio ofrece el *rivaroxabán* para este problema, en comparación con un derivado de la heparina o con la *warfarina*?
¿Cuál es su perfil de efectos adversos en niños y adolescentes?

En un ensayo comparativo que aportó evidencia muy pobre, una eficacia similar a la de otros anticoagulantes. La evaluación clínica del *rivaroxabán* en niños se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 500 niños con tromboembolismo venoso. El estudio no tuvo enmascaramiento (aparte de un comité independiente que evaluó el criterio principal de valoración y los episodios de hemorragias). Los pacientes tenían una edad promedio de 11 años: 54 de ellos (es decir, el 11%) eran menores de 2 años y 24 tenían menos de 6 meses. Después del tratamiento inicial con un anticoagulante durante al menos cinco días (mayormente una HBPM), 355 niños recibieron *rivaroxabán* y 165 recibieron un anticoagulante elegido por el investigador (en aproximadamente dos tercios de los pacientes se continuó con una HBPM; el resto recibió un antagonista de la vitamina K). En un tercio de los pacientes, la trombosis se localizaba en un miembro inferior, y en un cuarto de los casos se asoció a un catéter venoso central. Aproximadamente el 20% de los pacientes no presentaron síntomas. Según el informe público de evaluación de la EMA, el protocolo del ensayo clínico no incluyó un plan de análisis estadístico por la rareza del tromboembolismo venoso en niños y por la falta de datos que demuestren el beneficio de los anticoagulantes para este problema. Por tanto, no fue posible calcular el número óptimo de pacientes a incluir en el ensayo para alcanzar la potencia estadística deseada [3,6,8].

No se eligió a la mortalidad como criterio de valoración principal. Después de seguir el tratamiento durante tres meses, en la mayoría de los casos, la incidencia del tromboembolismo venoso sintomático recurrente (el criterio de valoración principal) fue del 1,2% (4 recurrencias) en el grupo tratado con *rivaroxabán* frente al 3% (5 recurrencias) en el grupo control (es decir, no hubo una diferencia estadísticamente significativa según nuestros cálculos). Se informó un caso de embolismo

pulmonar en cada grupo. Todos los eventos de recurrencia ocurrieron en niños mayores de dos años [3,6].

Un pequeño aumento de la frecuencia de hemorragias, particularmente en niños menores de dos años. El perfil de efectos adversos conocido del *rivaroxabán* en adultos consiste principalmente en: hemorragias; anemia, trombocitosis, trombocitopenia, agranulocitosis; trastornos gastrointestinales; daño hepático; erupciones cutáneas, prurito y síndrome de Stevens-Johnson; enfermedad pulmonar intersticial; hipotensión y taquicardia; reacciones anafilácticas; y síncope. A comienzos de 2022, no hay ninguna prueba de coagulación de rutina que mida la actividad anticoagulante de los inhibidores del factor Xa; tampoco hay un antídoto disponible para los casos de sobredosis [6,9].

En el ensayo clínico descrito arriba, se informaron eventos adversos en el 83% de los niños en el grupo tratado con *rivaroxabán* frente al 75% de los sujetos en el grupo control, y se informaron eventos adversos graves en aproximadamente el 21% de los niños en cada grupo. Combinando todos los casos de distinta gravedad, se informaron episodios de hemorragias en el 36% de los niños en el grupo tratado con *rivaroxabán*, frente al 28% en el grupo control. Esta diferencia fue más marcada en los niños menores de dos años: 13 pacientes de los 36 (36%) frente a 3 pacientes de 17 (18%), respectivamente. Las hemorragias “clínicamente relevantes” incluyeron episodios descritos como hemorragias graves, es decir, las relacionadas con una disminución del nivel de hemoglobina de al menos 2g/dl o que requirieron que se realizara una transfusión de sangre, y las que se consideraron menos graves, es decir, las que requirieron atención médica o la suspensión temporal del tratamiento. Entre todos los pacientes, 10 niños (3%) en el grupo tratado con *rivaroxabán* padecieron al menos un evento de hemorragia clínicamente relevante (todos de menor gravedad), frente a 3 (1,9%) en el grupo control (2 fueron graves) [3,6].

No se informaron eventos adversos con *rivaroxabán* en niños que fueran desconocidos en los adultos [3,6].

La suspensión oral reconstituida contiene benzoato de sodio, un excipiente que expone a los recién nacidos al riesgo de ictericia [10].

Un riesgo alto de interacciones farmacológicas. El *rivaroxabán* es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y también es un sustrato de la glucoproteína P. Se elimina en parte mediante la orina. Es probable que haya interacciones con los inhibidores o los inductores de estas proteínas y con los medicamentos nefrotóxicos. También se pueden prever interacciones que logren que sus efectos adversos se sumen, sobre todo con los medicamentos que conllevan un riesgo de hemorragias, como los antiinflamatorios no esteroideos [9,10].

El empaquetado y la presentación están bien diseñados para evitar las sobredosis, siempre que se sigan las instrucciones.

Los gránulos de *rivaroxabán* para suspensión oral están disponibles en envases de dos tamaños: uno que contiene 51,7 mg de *rivaroxabán* y otro con 103,4 mg. Los gránulos se deben mezclar en la botella con 50 ml o 100 ml de agua, respectivamente, usando la jeringa para reconstitución que se

proporciona en la caja. La concentración de *rivaroxabán* que se obtiene en la suspensión es de 1mg/ml [10].

El envase de 50 ml es apropiado para los niños que pesan menos de 4 kg. Contiene dos jeringas azules de 1 ml para la administración oral, con graduaciones de 0,1 ml. El envase de 100 ml es apropiado para los pacientes que pesan más de 4 kg. Contiene cuatro jeringas azules para la administración oral: dos de 5 ml (con graduaciones de 0,2 ml) y dos de 10 ml (con graduaciones de 0,5 ml). Se debe agitar la botella durante al menos 10 segundos antes de cada administración para obtener una suspensión homogénea, que se administra durante una comida [10].

Las jeringas para la administración oral incluyen un sistema de seguridad para prevenir que se extraiga un volumen de la solución superior al seleccionado. Antes de la primera administración con la suspensión oral, se selecciona el volumen exacto que se debe administrar, según el peso del paciente, colocando el émbolo de la jeringa a la altura de la marca de la cantidad correspondiente. Después se presiona el botón de seguridad, tras lo cual no se puede modificar el volumen seleccionado. Este procedimiento previene la administración accidental de una sobredosis de *rivaroxabán* y el riesgo de hemorragias graves. Sin embargo, hay que asegurarse de empujar el émbolo hasta el final para administrar la dosis exacta. Después de extraer la suspensión, se administra directamente en la boca del niño, dirigiendo la punta de la jeringa hacia la mejilla y administrando la suspensión lentamente para evitar la aspiración, sobre todo a los niños más pequeños [10].

Es importante asegurarse de que los padres o cuidadores comprendan bien estos pasos prácticos, que son inusuales. Para evitar errores, al dispensar este medicamento los farmacéuticos deberían retirar cualquier jeringa que no tenga la graduación apropiada y recomendar que se desechen las jeringas para la reconstitución después de haber preparado la suspensión.

Riesgo de no administrar la dosis completa a los niños más pequeños. La pauta de dos o tres dosis por día para los niños pequeños es una complicación, sobre todo cuando una de las dosis se debe administrar a mitad del día y fuera del hogar (por ejemplo, en una guardería o escuela), lo que aumenta el riesgo de que el cumplimiento del tratamiento no sea bueno y de que se administre menos medicamento del indicado. Este riesgo es mayor con los niños pequeños porque la semivida de eliminación del *rivaroxabán* es aproximadamente dos veces más corta que en los niños mayores [10].

En la práctica

A comienzos de 2022, basándose en un ensayo clínico con 500 niños y adolescentes con tromboembolismo venoso, el balance riesgo-beneficio del *rivaroxabán* no ha demostrado ser más favorable que el de los derivados de la heparina, seguidos o no de *warfarina*. Al igual que con los adultos, la vía de administración oral y el hecho de que no se necesiten pruebas de sangre continuas para ajustar la actividad anticoagulante son ventajas prácticas. La disponibilidad de la suspensión oral facilita el tratamiento. Sin embargo, basándonos en los resultados de este ensayo clínico, en los niños menores de dos años el beneficio del *rivaroxabán* es incierto en comparación con el de un derivado de

la heparina o la *warfarina*, sobre todo porque aumenta los eventos de hemorragia.

En la práctica, los derivados de la heparina y la *warfarina* siguen siendo los tratamientos anticoagulantes de primera línea para los niños. Cuando la administración parenteral y las pruebas de sangre continuas hacen que el cumplimiento del tratamiento sea malo, el *rivaroxabán* es una opción para los niños mayores de dos años. En los más pequeños, el *rivaroxabán* es una opción que se debería usar únicamente en el contexto de las investigaciones clínicas, donde se hace un monitoreo cuidadoso.

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

Revisión de la literatura hasta el 10 de febrero de 2022

1. Witmer C and Raffini L “Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients” *Blood* 2020; **135** (5): 335-343.
2. Monagle P et al. “American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism:

- treatment of pediatric venous thromboembolism” *Blood Adv* 2018; **2** (22): 3292-3316.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Xarelto. EMEA/H/C/000944/ X/0074/G” 12 November 2020: 86 pages.
 4. Albisetti M et al. “Venous thrombosis and thromboembolism in children: treatment, prevention, and outcome” UpToDate. www.uptodate.com accessed 14 January 2022: 62 pages.
 5. Prescrire Rédaction “Thromboses veineuses profondes: prévention” *Premiers Choix Prescrire*, updated November 2021: 8 pages.
 6. HAS - Commission de la transparence “Avis-Xarelto” 2 June 2021: 41 pages.
 7. ANSM “RCP-Heparine Choay 5 000UI/ml solution injectable” 19 October 2020 + “RCP-Calciparine sous-cutané 20 000UI/0,8 ml solution injectable”: 17 pages.
 8. Male C et al. “Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial” *Lancet Haematol* 2019; **7** (1): e18-e27.
 9. Prescrire Rédaction “Xabans : apixaban, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
 10. EMA “SPC-Xarelto” 9 December 2021: 315 pages.

Revisión de los triptanes para el tratamiento de las migrañas (*Review of the Triptan Drugs for Treating Migraines Worst Pills, Best Pills Newsletter*, junio 2022

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: triptanes, migrañas, limitaciones de uso de los triptanes, cardiopatía isquémica, ritmos cardíacos anormales, síndrome de la serotonina, dolor de cabeza, almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan

Los triptanes son una gran familia de medicamentos que se prescriben habitualmente para el tratamiento de las migrañas. La FDA ha aprobado siete triptanes (ver el cuadro siguiente) para aliviar temporalmente las cefaleas migrañosas, con o sin aura (alteraciones sensoriales tales como sensaciones de destellos luminosos, puntos ciegos, otros cambios en la visión u hormigueo en manos o cara [1]), en adultos [2 -8]; dos también están aprobados para tratar las migrañas en niños [9, 10].

Se piensa que los triptanes, también conocidos como agonistas de los receptores de serotonina, actúan estrechando los vasos

sanguíneos dilatados en el cerebro que, cuando están demasiado dilatados, que al parecer desempeñan un papel en el dolor de la migraña [11]. Estos fármacos también bloquean las vías nerviosas que se cree que intervienen en la percepción del dolor de la migraña.

Los siete triptanes están disponibles en forma de comprimidos orales, dos de ellos también en forma de *spray* nasal o polvo nasal (sumatriptán [comercializado con las marcas Imitrex, Onzetra Xsail y Tosymra] y zolmitriptán [comercializado con la marca Zomig]) y uno en forma inyectable (sumatriptán [comercializado con la marca Zembrace Symtouch]). Ahora también hay versiones genéricas de cada triptán en forma de comprimidos orales, más económicas.

Triptanes aprobados por la FDA disponibles en los EE UU

Nombre genérico	Marca(s) en EE UU	Forma farmacéutica disponible	¿Aprobado para uso en niños?
Almotriptan	Solamente disponible en genérico	Comprimido oral	Si (12 a 17 años)
Eletriptan	Relpax	Comprimido oral	No
Frovatriptan	Frova	Comprimido oral	No
Naratriptan	Amerge	Comprimido oral	No
Rizatriptan	Maxalt, Maxalt-MLT	Comprimido oral	Si (6 a 17 años)
Sumatriptan	Imitrex, Onzetra XSAIL, Tosymra, Treximet, † Zembrace Symtouch	Polvo nasal, spray nasal, solución inyectable, comprimido oral	No
Zolmitriptan	Zomig, Zomig Zmt	Spray nasal, comprimido oral	No

†Medicamento combinado que contiene el antiinflamatorio no esteroideo naproxeno

Las principales diferencias entre los diferentes triptanes son la rapidez con la que se absorbe el fármaco y el tiempo que

permanece en el organismo. Por lo general, cuanto más rápido se absorbe un triptán, más rápidamente puede aliviar la migraña,

pero menos tiempo permanece en el cuerpo. Las formas inyectables, de *spray* nasal y de polvo nasal se absorben más rápidamente. Algunos triptanes están disponibles en forma de comprimidos desintegrables que se disuelven rápidamente en la lengua, con lo que la absorción es más rápida

Límites de uso

Los triptanes sólo se deben utilizar después de establecer un diagnóstico claro de migraña [12 -18]. Es importante destacar que estos fármacos no previenen ni curan las migrañas y no reducen su frecuencia.

Los triptanes no se deben utilizar en pacientes que tengan o hayan tenido alguno de los siguientes eventos:

- Un tipo de migraña identificada como basilar (basada en el tallo cerebral) o hemipléjica (implica debilidad en un lado del cuerpo)
- Cefalea en racimos
- Cardiopatía isquémica, como angina (dolor o presión en el pecho debido a la disminución del flujo sanguíneo al corazón) o ataque cardíaco
- Accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio
- Enfermedad vascular que implica el estrechamiento de las arterias de las piernas, los intestinos u otros órganos
- Hipertensión no controlada (presión arterial alta)

El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* recomienda que los triptanes sólo se utilicen después de determinar que el paracetamol (Tylenol) o los antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno (Advil, Midol Liquid Gels, Motrin, TAB-Profen), no funcionan o no se pueden tomar debido a alergias u otras razones médicas.

Advertencias importantes [19 -25]

Cardiopatía isquémica. Se han informado eventos adversos graves de tipo cardíaco, incluyendo ataques cardíacos, que se produjeron pocas horas después de tomar una dosis de triptán y que son muy poco frecuentes. Algunos de estos acontecimientos ocurrieron en pacientes sin enfermedad coronaria conocida. Los pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con un triptán y que presenten múltiples factores de riesgo de enfermedad cardíaca (por ejemplo, edad avanzada, diabetes, hipertensión, tabaquismo, obesidad y fuertes antecedentes familiares de enfermedad arterial coronaria) se deben someter a una evaluación cardíaca antes de iniciar el tratamiento con un triptán.

Ritmos cardíacos anormales. Ha habido casos de pacientes que a las pocas horas de tomar un triptán han experimentado ritmos cardíacos anormales que ponen en peligro la vida, incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación ventricular con desenlace mortal.

Dolor, opresión y presión en el pecho. Es frecuente que, tras el tratamiento con triptanes se produzcan sensaciones de dolor, opresión y presión en el pecho, la garganta, el cuello o la mandíbula. Estos síntomas no suelen deberse a problemas cardíacos. Sin embargo, los pacientes con alto riesgo de cardiopatía isquémica que experimenten tales síntomas se deben someter a una evaluación cardíaca.

Síndrome de la serotonina. Cuando los triptanes se toman en

combinación con cualquiera de los siguientes tipos de antidepresivos, se puede producir una afección potencialmente mortal denominada síndrome de la serotonina:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, fluoxetina [Prozac])
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/norepinefrina (por ejemplo, duloxetina [Cymbalta, Drizalma Sprinkle])
- Antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina [disponible sólo en genérico])
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (por ejemplo, fenelzina [Nardil])

La serotonina es un neurotransmisor (un mensajero químico del sistema nervioso) que regula el estado de ánimo, la digestión y la función cardíaca, entre otras cosas [26]. El síndrome de la serotonina ocurre cuando el cuerpo se expone a un exceso de serotonina. El síndrome se caracteriza por agitación, confusión, alucinaciones, taquicardia, hipertensión, fiebre alta, escalofríos, sudoración, náuseas, vómitos, diarrea y rigidez muscular. En casos graves, el síndrome puede provocar convulsiones y coma

Aumento de la presión arterial. Los triptanes rara vez han causado elevaciones significativas de la presión arterial, que en algunos casos han provocado crisis hipertensivas y lesiones en órganos. Los pacientes que utilizan estos fármacos deben tener controlada su presión arterial periódicamente.

Cefalea por uso excesivo de medicamentos. El uso excesivo de triptanes y otros medicamentos para tratar las migrañas también puede provocar una exacerbación de las cefaleas, una afección denominada cefalea por sobreuso de medicamentos. Los pacientes que padecen esta afección pueden experimentar cefaleas migrañosas más frecuentes, incluso diarias. Para resolver la cefalea por abuso de medicación es posible que se tenga que retirar el triptán y tratar los síntomas de abstinencia, que pueden incluir un empeoramiento temporal del dolor de cabeza.

Reacciones alérgicas graves. Se han notificado reacciones alérgicas graves potencialmente mortales, incluyendo anafilaxia y angioedema (hinchazón de la cara, labios y lengua) en pacientes tratados con varios de los triptanes. En general, tales reacciones alérgicas graves potencialmente mortales son más probables en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos.

Lo que puede hacer

Antes de tomar un triptán, confirme con su médico que definitivamente tiene migrañas (que no sean hemipléjicas o basilares) e infórmele sobre todos sus otros problemas médicos. Además, debe leer atentamente la Guía del Medicamento para el paciente, aprobada por la agencia reguladora, que le proporcionará la farmacia.

Cuando tome un triptán, debe buscar ayuda médica de urgencia si tiene alguno de los siguientes síntomas

- Dolor en el pecho o molestia en el pecho que se siente como una presión pesada e incómoda, opresión o dolor que dura más de unos minutos o que desaparece y vuelve a aparecer;
- Dolor o molestias en los brazos, la espalda, el cuello, la mandíbula o el estómago;
- Dificultades para respirar;
- Sudoración fría excesiva;
- Sensación de mareo;
- Cambios mentales como agitación, confusión o alucinaciones
- Latidos rápidos del corazón;
- Cambios en la presión arterial;
- Fiebre alta;
- Músculos tensos;
- Problemas para caminar;
- Náuseas, vómitos o diarrea;
- Dolor de estómago repentino e intenso;
- Dolor de estómago después de las comidas;
- Heces con sangre;
- Calambres o dolor en las piernas o las caderas;
- Sensación de pesadez o tensión en los músculos de las piernas;
- Ardor o dolor en los pies o en los dedos de los pies mientras descansa;
- Entumecimiento, hormigueo o debilidad en las piernas;
- Sensación de frío o cambios de color en una o ambas piernas o pies;
- Entumecimiento o debilidad en la cara, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- Problemas para hablar o entender;
- Pérdida de visión en uno o ambos ojos;
- Problemas para caminar, mareos o pérdida de equilibrio o coordinación;
- Dolor de cabeza intenso sin causa conocida;
- Hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta;
- Dificultad para tragar o respirar; o
- Una erupción que pica (urticaria).

Por último, informe a su médico si experimenta cualquier otro efecto adverso que le moleste o no desaparezca.

Referencias

1. Mayo Clinic. Migraine with aura. July 2, 2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/migraine-with-aura/symptoms-causes/syc-20352072>. Accessed April 7, 2022.
2. Ajanta Pharma USA Inc. Label: almotriptan. November 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=6fa380c4-c885-4743-85bf-88819ae68645&type=display>. Accessed April 7, 2022.
3. Pfizer. Label: eletriptan (RELPA). March 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/21016s0291bl.pdf. Accessed April 7, 2022.
4. Endo Pharmaceuticals Inc. Label: frovatriptan (FROVA). August 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021006s0221bl.pdf. Accessed April 7, 2022.
5. GlaxoSmithKline LLC. Label: naratriptan (AMERGE). October 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=13f4a8ec-75a3-4c51-b3bc-6244f3c79e95&type=display>. Accessed April 7, 2022.
6. Organon LLC. Label: rizatriptan (MAXALT, MAXALT-MLT). June 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=007b4644-e0e7-4863-9ae3-fe09676b3f5f&type=display>. Accessed April 7, 2022.
7. GlaxoSmithKline LLC. Label: sumatriptan (IMITREX). December 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=584abe73-8290-4484-ff8e-5890831c095e&type=display>. Accessed April 7, 2022.
8. Impax Specialty Pharma. Label: zolmitriptan (ZOMIG). December 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020768s023.021231s014.021450s0101bl.pdf. Accessed April 7, 2022.
9. Ajanta Pharma USA Inc. Label: almotriptan. November 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=6fa380c4-c885-4743-85bf-88819ae68645&type=display>. Accessed April 7, 2022.
10. Organon LLC. Label: rizatriptan (MAXALT, MAXALT-MLT). June 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=007b4644-e0e7-4863-9ae3-fe09676b3f5f&type=display>. Accessed April 7, 2022.
11. Ajanta Pharma USA Inc. Label: almotriptan. November 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=6fa380c4-c885-4743-85bf-88819ae68645&type=display>. Accessed April 7, 2022.
12. Ajanta Pharma USA Inc. Label: almotriptan. November 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=6fa380c4-c885-4743-85bf-88819ae68645&type=display>. Accessed April 7, 2022.
13. Pfizer. Label: eletriptan (RELPA). March 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/21016s0291bl.pdf. Accessed April 7, 2022.
14. Endo Pharmaceuticals Inc. Label: frovatriptan (FROVA). August 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021006s0221bl.pdf. Accessed April 7, 2022.
15. GlaxoSmithKline LLC. Label: naratriptan (AMERGE). October 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=13f4a8ec-75a3-4c51-b3bc-6244f3c79e95&type=display>. Accessed April 7, 2022.
16. Organon LLC. Label: rizatriptan (MAXALT, MAXALT-MLT). June 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=007b4644-e0e7-4863-9ae3-fe09676b3f5f&type=display>. Accessed April 7, 2022.
17. GlaxoSmithKline LLC. Label: sumatriptan (IMITREX). December 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=584abe73-8290-4484-ff8e-5890831c095e&type=display>. Accessed April 7, 2022.
18. Impax Specialty Pharma. Label: zolmitriptan (ZOMIG). December 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020768s023.021231s014.021450s0101bl.pdf. Accessed April 7, 2022.
19. Ajanta Pharma USA Inc. Label: almotriptan. November 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=6fa380c4-c885-4743-85bf-88819ae68645&type=display>. Accessed April 7, 2022.
20. Pfizer. Label: eletriptan (RELPA). March 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/21016s0291bl.pdf. Accessed April 7, 2022.
21. Endo Pharmaceuticals Inc. Label: frovatriptan (FROVA). August 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021006s0221bl.pdf. Accessed April 7, 2022.
22. GlaxoSmithKline LLC. Label: naratriptan (AMERGE). October 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=13f4a8ec-75a3-4c51-b3bc-6244f3c79e95&type=display>. Accessed April 7, 2022.
23. Organon LLC. Label: rizatriptan (MAXALT, MAXALT-MLT). June 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=007b4644-e0e7-4863-9ae3-fe09676b3f5f&type=display>. Accessed April 7, 2022.
24. GlaxoSmithKline LLC. Label: sumatriptan (IMITREX). December 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=584abe73-8290-4484-ff8e-5890831c095e&type=display>. Accessed April 7, 2022.

25. Impax Specialty Pharma. Label: zolmitriptan (ZOMIG). December 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020768s023,021231s014,021450s010lbl.pdf. Accessed April 7, 2022.

26. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med.* 2009;60:355-366.

Ni la combinación ni la vareniclina de larga duración son la respuesta para dejar de fumar

(*To Quit Smoking, Combination or Long-Duration Varenicline Is Not the Answer*)

Worst Pills, Best Pills Newsletter. Junio, 2022

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: tabaquismo, dejar el tabaco, chicle de nicotina, Chantix, Habitrol, Nicoderm CQ

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

El tabaquismo causa más de 480.000 muertes prematuras cada año [1], y 16 millones de estadounidenses padecen enfermedades graves inducidas por el tabaco, como diversos tipos de cáncer, enfisema, asma y enfermedades cardiovasculares [2].

En consecuencia, uno de los principales objetivos de la medicina preventiva es identificar y aplicar con éxito estrategias para ayudar a las personas a superar su adicción a la nicotina y la dependencia del cigarrillo que ésta conlleva.

Un ensayo clínico bien diseñado y publicado recientemente analizó la terapia combinada de vareniclina (Chantix) y un parche de nicotina (Habitrol, Nicoderm CQ) como método para dejar de fumar. El ensayo reveló que dicha terapia combinada no era mejor que la vareniclina sola y tampoco apoyó el uso de ese fármaco por más de tres meses.

El ensayo clínico aleatorio [3]

La revista *Journal of the American Medical Association*, en el número del 19 de octubre de 2021, incluyó un artículo en el que se describía un gran ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que comparaba los cuatro tratamientos siguientes:

1. Comprimidos de vareniclina (0,5 miligramos [mg] inicialmente, aumentando gradualmente hasta 1 mg, al día) durante tres meses, que es la dosis y la duración aprobada por la FDA.
2. Comprimidos de vareniclina más parche de nicotina (14 mg al día) durante tres meses (se supone que los parches de nicotina aprobados por la FDA comienzan con 21 mg o 14 mg al día durante cuatro a seis semanas, según el producto y el nivel de tabaquismo, y luego las dosis se van reduciendo a lo largo de dos a cuatro semanas antes de abandonarlos).
3. Comprimidos de vareniclina durante seis meses.
4. Comprimidos de vareniclina más parche de nicotina durante seis meses.

Se asignó al azar a un total de 1,251 sujetos, en un número aproximadamente igual (entre 311 y 315) a cada uno de los cuatro grupos. Además de las terapias farmacológicas descritas anteriormente, todos los sujetos recibieron consejería para dejar

de fumar centrada en el uso de la medicación, el apoyo, el ajuste y la motivación. El ensayo se llevó a cabo entre noviembre de 2017 y julio de 2019.

Al inicio del ensayo, los 1,251 sujetos fumaban al menos cinco cigarrillos al día, con un consumo medio de 16 cigarrillos al día. Algo más de la mitad de estos individuos eran mujeres y aproximadamente una cuarta parte eran negros. La edad media de los participantes era de 49 años, y en promedio tenían un historial de tabaquismo de 28 años. Es importante destacar que casi el 80% de los sujetos había utilizado previamente medicamentos para dejar de fumar.

Ni los sujetos ni los investigadores conocían el grupo al que se los había asignado, un procedimiento conocido como doble ciego, que pretende minimizar el potencial de sesgo. Este doble ciego fue posible gracias al uso de comprimidos y parches de placebo para los sujetos no asignados a un tratamiento activo.

El resultado primario fue la abstinencia de fumar, declarada por los propios sujetos, durante los siete días previos a que se cumpliera un año de la fecha en que dejaron de fumar. Para confirmar que había dejado de fumar se midieron los niveles de exhalación de monóxido de carbono (CO), esperando que fueran inferiores a 5 partes por millón (ppm), ya que niveles residuales más elevados de este gas tóxico son un marcador de tabaquismo reciente. Hay que tener en cuenta que, al principio del ensayo, el nivel medio de exhalación de CO en todos los sujetos era de 17 ppm.

No se observaron diferencias de grupo estadísticamente significativas en la abstinencia de fumar entre los cuatro grupos experimentales. En concreto, las tasas de abstinencia de siete días al finalizar el año del grupo de vareniclina durante tres meses frente al de seis meses fueron comparables (24,3% frente a 24,8%, respectivamente), al igual que las de vareniclina con y sin parche de nicotina (24,3% frente a 24,8%, respectivamente). Los investigadores concluyeron que sus resultados no apoyan el uso de la vareniclina de larga duración o de la vareniclina en combinación con un parche de nicotina como método para dejar de fumar.

Cabe señalar que, en raras ocasiones, el uso de la vareniclina se asocia a efectos adversos neuropsiquiátricos, entre los que se incluyen cambios en el estado de ánimo, depresión, manía, psicosis, alucinaciones, paranoia, delirios, agresividad, ansiedad y tendencias suicidas [4]. Su uso también se asocia habitualmente a náuseas, vómitos, sueños anormales, estreñimiento y flatulencia.

Además, el ensayo descrito anteriormente descubrió que la combinación de vareniclina y el parche de nicotina aumentaba significativamente la incidencia de erupciones cutáneas, picores

o urticaria en comparación con la vareniclina sola. Estas reacciones alérgicas de la piel son efectos adversos conocidos de los parches de nicotina [5].

Lo que puede hacer

Si usted es fumador y está intentando dejar de fumar, evite el uso combinado de vareniclina y parches de nicotina como terapia. En general, sus intentos iniciales para dejar de fumar deben incluir la consejería sola o combinada con productos de sustitución de la nicotina (parches, chicles o pastillas), pero no se desanime si dejar de fumar le resulta difícil y esquivo.

Sólo utilice otros medicamentos, incluidos el bupropión (Zyban) y la vareniclina, después de repetidos intentos fallidos y bajo la continua y estrecha supervisión de un médico.

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention. Tobacco-related mortality. April 28,

2020. https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/tobacco_related_mortality/index.htm. Accessed April 7, 2022.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Office on Smoking and Health. Let's Make the Next Generation Tobacco-Free: Your Guide to the 50th Anniversary Surgeon General's Report on Smoking and Health. July 2015. <https://www.hhs.gov/sites/default/files/consequences-smoking-consumer-guide.pdf>. Accessed April 7, 2022.
3. Baker TB, Piper ME, Smith SS et al. Effects of combined varenicline with nicotine patch and of extended treatment duration on smoking cessation: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(15):1485-1493.
4. Pfizer Inc. Label: varenicline (CHANTIX). February 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021928s0481bl.pdf. Accessed April 7, 2022.
5. ALZA Corporation. Label: Nicotine transdermal system (NICODERM CQ). March 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/02165Orig1s0471bl.pdf. Accessed April 7, 2022.

Mejor no intercambiar las formulaciones de acción prolongada de metilfenidato

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: Ritalin, Concerta, Equasym XL, Medikin, TDAH, trastorno de atención

Según una nota publicada en Endpoints [1], la agencia reguladora del Reino Unido (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* MHRA) han advertido a los pacientes con Trastorno de Atención por Hiperactividad (TDAH) y a los profesionales de la salud que tengan cuidado cuando cambien de una formulación de acción prolongada de metilfenidato a otra, como de Ritalin LA a Concerta XL.

Esto afecta a Ritalin LA de la empresa alemana InfectoPharm, Concerta XL de Janssen, Equasym XL de Takeda, Medikinet XL de Flynn Pharma y a los genéricos.

Las formas de metilfenidato de acción prolongada constan de dos componentes, uno de liberación inmediata y otro diseñado para una liberación más lenta y prolongada; y la combinación de estos

dos componentes varía de un producto a otro, por lo que los horarios y la forma como se debe administrar el medicamento es diferente (por ejemplo, si se debe tomar el medicamento con comida o no).

Los pacientes también pueden experimentar diferencias en los efectos secundarios o la eficacia, señaló la MHRA. La agencia también dijo que "Los cambios en la medicación sólo se deben realizar en el contexto de una revisión individual y se deben comunicar a los pacientes, a los que se debe aconsejar que informen de cualquier cambio en sus síntomas o sobre el desarrollo de efectos secundarios".

Referencia

1. DeFeudis N. UK regulators caution against switching between common ADHD meds. Endpoints, 22 de septiembre de 2022 <https://endpts.com/uk-regulators-caution-against-switching-between-common-adhd-meds/>

Un ensayo revela que los suplementos mensuales con dosis altas de vitamina D no reducen la mortalidad en los ancianos

(Routine monthly high-dose vitamin D supplementation does not reduce mortality in the elderly, trial shows)

Worst Pills, Best Pills Newsletter agosto 2022

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: Suplementos de vitamina D, D-Health Trial, población con niveles altos de vitamina D, alimentos ricos en vitamina D, síntesis natural por exposición al sol, mortalidad en ancianos.

La vitamina D es un nutriente esencial cuyo papel en el crecimiento y la salud de los huesos, incluyendo la prevención del reblandecimiento óseo en niños (raquitismo) y adultos (osteomalacia), está bien documentado [1].

Sin embargo, los beneficios de esta vitamina para mejorar la longevidad son inciertos. Aunque la evidencia de los estudios observacionales sugiere que hay una asociación entre los niveles bajos de vitamina D en la sangre y los resultados adversos

agudos o crónicos para la salud [2], ningún ensayo clínico aleatorio de gran tamaño ha estudiado la administración de suplementos de vitamina D en dosis altas y la muerte como criterio primario de valoración.

Para abordar esta falta de evidencia, el ensayo clínico denominado D-Health, bien diseñado, financiado por el gobierno australiano y controlado con placebo, evaluó el efecto de la administración mensual de suplementos de vitamina D en dosis altas por vía oral durante cinco años en la mortalidad, como criterio primario de valoración en los ancianos [3]. El ensayo, que es el mayor que hasta la fecha ha estudiado esta asociación, demostró que la administración de suplementos de vitamina D en

dosis altas mensuales a largo plazo no era útil para disminuir la mortalidad por todas las causas (general) en los adultos de edad avanzada en los que no se les había detectado una deficiencia de vitamina D.

Los resultados del ensayo D-Health se publicaron en el número de febrero de 2022 de *The Lancet Diabetes and Endocrinology*.

Fuentes de vitamina D y necesidades diarias

La vitamina D está disponible en varios alimentos. Ésta se encuentra de forma natural en algunos pescados grasos, aceites de hígado de pescado, yemas de huevo e hígados de pollo. Los productores de alimentos de EE UU también enriquecen muchos alimentos con vitamina D, como la leche, el zumo de naranja y los cereales para el desayuno. Además, la vitamina D se produce de forma natural en la piel durante la exposición directa a la luz solar. Algunos expertos sugieren que hasta 30 minutos de exposición al sol, sobre todo entre las 10 de la mañana y las 4 de la tarde, al menos dos veces a la semana en la cara, los brazos, las manos y las piernas sin protección solar, proporcionan una síntesis suficiente de vitamina D [4]. Las personas de piel oscura y los ancianos son menos capaces de producir vitamina D a partir de la luz solar [5, 6].

Existen varias formas de suplementos de vitamina D para las personas que tienen una ingesta de vitamina D y una producción cutánea por exposición al sol claramente inadecuadas. Las formas más utilizadas son el colecalciferol, también conocido como vitamina D3, y el ergocalciferol, o vitamina D2 [7].

En general, las guías nutricionales de EE UU recomiendan que los adultos sanos de hasta 70 años consuman 600 unidades internacionales (UI) de vitamina D al día [8]. Después de los 70 años, la cantidad diaria recomendada aumenta a 800 UI.

No hay consenso sobre el umbral de vitamina D que se considera suficiente; sin embargo, los niveles de vitamina D3 en sangre de 50 nanomoles por litro (nmol/L) o más se consideran adecuados para la mayoría de las personas [9].

El ensayo D-Health [10]

Un total de 21.310 australianos, cuyas edades oscilaban entre los 60 y los 84 años, se inscribieron en el ensayo hasta su finalización y fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos del ensayo: 10.661 recibieron mensualmente una cápsula de gel con 60.000 UI de vitamina D y los 10.649 restantes recibieron mensualmente placebo en cápsulas de gel.

Los sujetos de ambos grupos tomaron las cápsulas asignadas durante cinco años y los investigadores evaluaron los resultados del ensayo un año después para captar cualquier efecto prolongado de la suplementación con vitamina D.

Del total de la muestra, el 54% eran hombres y la edad media era de 69 años. Se excluyeron del ensayo los sujetos con antecedentes de haber tenido ciertos problemas de salud, como cálculos renales, hipercalcemia (niveles elevados de calcio en la sangre), hiperparatiroidismo (hiperactividad de la glándula paratiroides) y osteomalacia. La permanencia en el ensayo y el cumplimiento del tratamiento con las cápsulas asignadas fue elevado entre los sujetos de ambos grupos.

Dado que los investigadores estaban interesados en la administración rutinaria de vitamina D a los ancianos, no estudiaron si los sujetos tenían deficiencia de vitamina D antes de inscribirlos en el ensayo. Sin embargo, durante el seguimiento del ensayo los sujetos de ambos grupos presentaron altos niveles de vitamina D; los niveles medios de D3 en la sangre de los sujetos seleccionados aleatoriamente entre los grupos que recibieron vitamina D y placebo fueron de 115 y 77 nmol/L, respectivamente.

Utilizando datos de seguimiento de seis años, los investigadores descubrieron que la mortalidad por todas las causas y la mortalidad por cáncer y enfermedades cardiovasculares eran similares entre los sujetos de los dos grupos. De hecho, un análisis exploratorio que excluía los datos de los dos primeros años de seguimiento descubrió un ligero aumento de la mortalidad por cáncer entre los sujetos del grupo que recibió la vitamina D.

Por lo tanto, los investigadores concluyeron que es poco probable que la administración rutinaria de suplementos de vitamina D a los adultos mayores en poblaciones que tienen una gran cantidad de vitamina D reduzca la mortalidad general o cardiovascular. Los investigadores también advirtieron del peligro de utilizar a largo plazo el régimen de dosis elevadas de vitamina D que se emplearon en el ensayo en el mundo real.

Una deficiencia importante del ensayo es que no se centró en sujetos con niveles bajos de vitamina D en sangre, que podrían beneficiarse más de los suplementos de vitamina D.[11]

Lo que puede hacer

No debe tomar suplementos de vitamina D en dosis altas para reducir el riesgo de muerte. Por lo general, no es necesario tomar ningún suplemento de vitamina D a menos que no se consuma suficiente vitamina D a través de la dieta, no se reciba suficiente exposición directa a la luz solar o se tenga una condición médica que predisponga a la deficiencia de vitamina D [12]. Hable con su médico antes de tomar vitamina D o cualquier otro suplemento para evitar una sobredosis y los efectos adversos relacionados.

Referencias

- Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health. Vitamin D: Fact sheet for health professionals. April 22, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed May 31, 2022.
- Schoenmakers I. Vitamin D supplementation and mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(2):88-90.
- Neale RE, Baxter C, Romero BD, et al. The D-Health trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(2):120-128.
- Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health. Vitamin D: Fact sheet for health professionals. April 22, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed May 31, 2022.
- Ibid.*
- MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* 1985;76(4):1536-1538.
- Ibid.*
- Institute of Medicine. 2011. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC: The National Academies Press.
- Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health. Vitamin D: Fact sheet for health professionals. April 22,

2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed May 31, 2022.
10. Neale RE, Baxter C, Romero BD, et al. The D-Health trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(2):120-128.
11. Schoenmakers I. Vitamin D supplementation and mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(2):88-90.
12. Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health. Vitamin D: Fact sheet for health professionals. April 22, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed May 31, 2022.

Los farmacobezoares pueden prolongar los efectos de la sobredosis (continuación)

Rev Prescrire 2022; 31 (237): 128

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: sobredosis de medicamentos, bezoar, prolongación intervalo QT, venlafaxina, benzodiacepina

- Una posibilidad que se debe tener presente si, después de una sobredosis intencional de medicamentos en forma sólida, persisten los síntomas de la sobredosis o reaparecen después de una mejoría inicial.

Dos equipos franceses informaron el caso de una mujer de 51 años que ingresó a cuidados intensivos en coma después de una sobredosis intencional de medicamentos [1]. Lo último que se le había recetado fue *venlafaxina* (antidepresivo) de liberación lenta, *pregabalina* (Lyrica u otras marcas, un antiepiléptico) y *oxazepam* (una benzodiacepina).

Se le administró carbón activado durante las primeras 12 horas. Sin embargo, la concentración plasmática de *oxazepam* seguía siendo alta y estable 48 horas después de la ingesta, aunque la semivida de eliminación generalmente es de alrededor de 8 horas, lo que quiere decir que la concentración plasmática se debería reducir en un 50% aproximadamente cada 8 horas. Además, la concentración plasmática de *venlafaxina* aumentó durante las primeras 31 horas, cuando la concentración máxima después de tomar *venlafaxina* de liberación lenta debería ocurrir aproximadamente a las 5,5 horas, pues su semivida en general es de aproximadamente 6 horas [2].

La paciente padecía acidosis láctica y tenía una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma — un efecto adverso conocido de la *venlafaxina*— [1]. Las radiografías abdominales no mostraron ninguna anomalía, pero la gastroscopia detectó un bezoar en el estómago de la paciente. Después de la extracción del bezoar y con una nueva administración de carbón activado, las concentraciones plasmáticas de los medicamentos ingeridos descendieron, y la paciente se recuperó [1].

Un bezoar es una masa de material extraño mezclado con secreciones gastrointestinales que se acumulan en el interior del tubo digestivo, sobre todo en el estómago [3-5]. En casos raros, se pueden formar con una mezcla de medicamentos ingeridos: en

esos casos se les llama farmacobezoares. Los medicamentos implicados más frecuentemente son: antiácidos; *sucralfato*; algunos medicamentos masticables y mucílagos que se usan como laxantes; *colestiramina*; y algunas formas farmacéuticas como los comprimidos de liberación lenta y los gastroresistentes [3-6]. Los bezoares se forman principalmente en pacientes con factores de riesgo para la gastroparesia, como las enfermedades que se asocian a una motilidad gástrica lenta (por ejemplo, la diabetes), oclusión intestinal (por ejemplo, anomalías anatómicas o posquirúrgicas y estenosis), o la exposición a medicamentos que enlentecen el tránsito intestinal, como los opioides, los neurolépticos y los antimuscarínicos. Por su propia naturaleza, los bezoares conllevan un riesgo de sobredosis prolongada, por la liberación de los principios activos de los comprimidos acumulados: se caracterizan por un aumento tardío de la concentración plasmática del medicamento, a veces después de una mejoría inicial [4]. La ingesta de muchos medicamentos es una de las situaciones que puede causar la formación de farmacobezoares.

En la práctica, en los casos de una ingesta grande de medicamentos en forma sólida, se debería considerar la presencia de un farmacobezoar si, contrario a las características conocidas de la eliminación de un medicamento, los síntomas de sobredosis persisten o empeoran, o si las concentraciones plasmáticas siguen elevadas o aumentan, sin que se hayan administrado nuevamente.

Selected references from Prescrire's literature search

1. Laurent R et al. "Drug Monitoring for diagnosis of pharmacobezoar: a case report" *Fundam Clin Pharmacol* 2021; 35 (suppl. 1): 195 (abstract PS-221).
2. ANSM "RCP-Seresta" 16 November 2018 + "Effexor LP 75mg" 20 April 2021: 24 pages.
3. "E6d. Bézoards médicamenteux" Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2022.
4. Prescrire Editorial Staff "Venlafaxine and quetiapine bezoars" *Prescrire Int* 2012; 21 (131): 239.
5. Gelrud D et al. "Gastric bezoars" UpToDate. www.uptodate.com accessed 13 September 2021: 16 pages.
6. Prescrire Rédaction "Ispaghul: bézoard obstruant l'œsophage" *Rev Prescrire* 2019; 39 (425): 186.

Argentina. Estiman que solo un tercio de las recetas cumple con Ley de Genéricos

Natalia Concina

La Nueva Mañana, 27 de agosto de 2022

<https://lmdiarario.com.ar/contenido/364245/estiman-que-solo-un-tercio-de-las-recetas-medicas-cumple-con-la-ley-de-genericos>

Los médicos prescriben medicamentos por su marca en lugar de utilizar el nombre de la droga. Hay diferencias de precio que pueden llegar hasta un 500% entre las marcas.

Si bien mejoró el acceso a los medicamentos, después de dos décadas de sancionada la ley de prescripción por genéricos, sólo entre el 30 y 40 por ciento de las recetas tiene el nombre de la droga en lugar de la marca, en tanto que las diferencias de

precios entre un laboratorio y otro pueden llegar hasta un 500 por ciento en un producto que tiene la misma calidad, seguridad y eficacia.

Sancionada el 28 de agosto de 2002, la Ley 25.649 llamada de "Promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico" surgió en un contexto de crisis social y económica en el que había serias dificultades en gran parte de la población para acceder a los remedios.

"En ese momento en las farmacias veíamos que había un 50 por ciento de las recetas que estaban caídas, es decir, que de la mitad de las recetas que se emitían la gente no podía comprar los medicamentos", recordó en diálogo con Télam, Rubén Sajem, presidente del Centro de Profesionales Farmacéuticos Argentinos (CeProFAR).

Sajem aseguró que "los medicamentos habían aumentado mucho sin control, la brecha de precios entre una marca y otra era grandísima pero los médicos recetaban exclusivamente por marca, entonces la persona que necesitaba el medicamento no podía elegir".

En ese contexto, el entonces ministro de Salud, Ginés González García, impulsó una ley que tuviera como objetivo mejorar el acceso y brindar información al paciente.

La Ley de Genéricos

"El proyecto de Ley se basó en una experiencia que habíamos hecho antes en la provincia de Buenos Aires; esto permitió que cuando pensamos la ley nacional, los medicamentos ya tenían en sus envases el nombre comercial pero también el del genérico y la implementación pudo ser inmediata", señaló González García a Télam.

En ese marco, añadió: "La Ley permitió por un lado la transparencia, que se puedan llamar a las cosas por su nombre, y por el otro al usuario poder pelear el precio porque si no tenía que pagar lo que el médico le prescribía".

González García recordó que "fue muy difícil" su sanción, pero "ganamos la batalla en la opinión pública porque se logró comprender que era una ley favorable a la gente".

¿Qué establece la Ley?

La ley, que se encuentra vigente, establece que "toda receta o prescripción médica deberá efectuarse en forma obligatoria expresando el nombre genérico del medicamento o denominación común internacional que se indique, seguida de forma farmacéutica y dosis/ unidad, con detalle del grado de concentración", apuntó Sajem.

Y añade que "la receta podrá indicar además del nombre genérico, el nombre o marca comercial, pero en dicho supuesto el profesional farmacéutico, a pedido del consumidor, tendrá la obligación de sustituir la misma por una especialidad medicinal de menor precio que contenga los mismos principios activos, concentración, forma farmacéutica y similar cantidad de unidades".

"Al principio había sanciones previstas y mecanismos que establecían que las recetas que no se ajustaran a la prescripción por nombre genérico iban a ser declaradas no válidas y anotadas en un libro de registro, esto no se llegó a implementar", detalló Sajem.

El lobby de los laboratorios

Según su perspectiva, una vez que se reglamentó "empezó a haber movimiento y lobby de los laboratorios y se trató de desarticular para que se deje de cumplir".

"Para 2010 ya no tenía la misma adhesión por parte de los médicos, se recetaba por marca, a veces sin incluir el genérico, y las marcas no se justificaban", graficó. "En 2015 se hizo el primer relevamiento cuando estaba como ministro Daniel Gollán y se lanzó una campaña de difusión sobre el derecho de los pacientes a recibir la receta con el nombre genérico, y eso dio un nuevo impulso", completó el titular de CeProFar.

Actualmente, se estima que el cumplimiento de la prescripción por genérico ronda entre el 30 y 40 por ciento de las recetas.

Chile. Polifarmacia y deprescripción en el adulto mayor en Atención Primaria

María Luisa García C, editado por Isabel Mora M

Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

<https://medicina.uc.cl/publicacion/polifarmacia-y-deprescripcion-en-el-adulto-mayor-en-atencion-primaria/>

Introducción

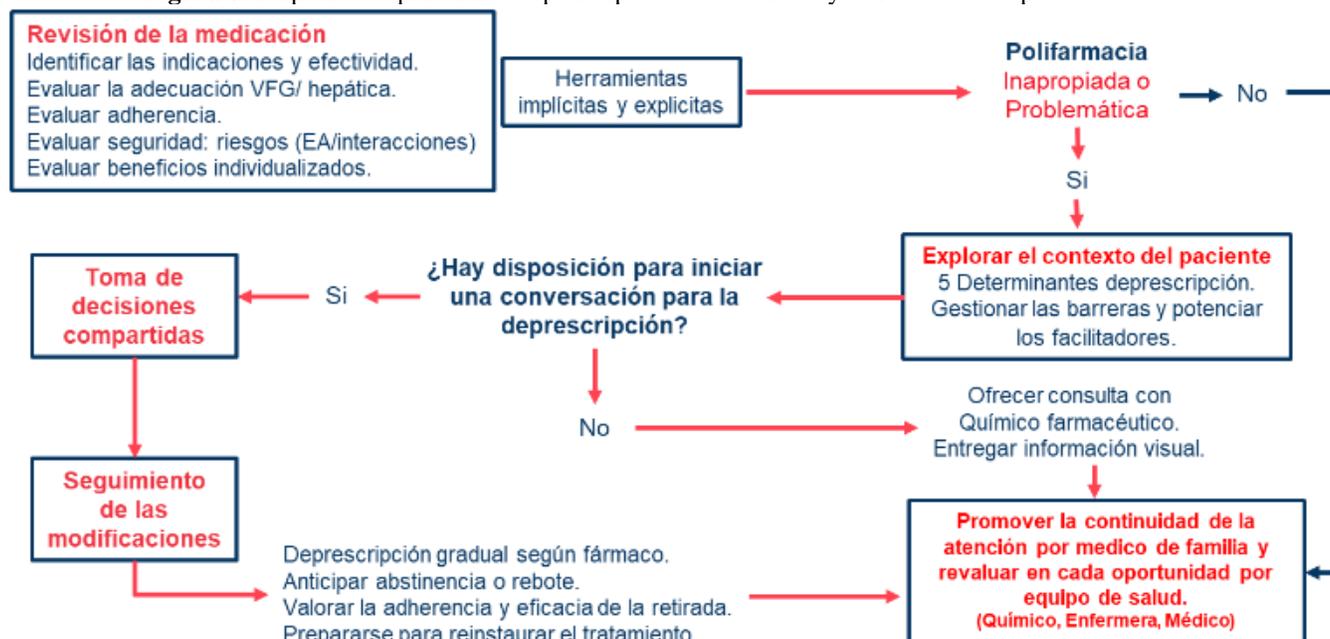
La polifarmacia es una condición con alta prevalencia en la población adulta mayor que tiene consecuencias en el paciente y en el sistema de salud. De la misma manera, la deprescripción es una intervención de igual importancia que el mismo acto de la prescripción, por lo tanto, esta debe ser centrada en el paciente y mediante la toma de decisiones compartidas.

Conclusiones

- Los adultos mayores son una población con alta prevalencia de multimorbilidad y polifarmacia. Esta última debe ser vista desde una mirada más amplia, clasificándola como una polifarmacia apropiada o una polifarmacia problemática, la

cual podemos reconocer a través de las herramientas clínicas implícitas o explícitas.

- El proceso de deprescripción podría ser exitoso, si éste es centrado en el paciente, se reconocen las barreras y los facilitadores, se aborda el contexto individual de cada paciente, sus preferencias, su complejidad y se desarrolla mediante la toma de decisiones compartidas.
- La toma de decisiones compartidas se escapa a los objetivos de esta revisión, pero a continuación se agrega el enlace de un artículo complementario donde se puede profundizar sobre este tema enfocado en los adultos mayores.
<https://doi.org/10.1136/bmj.i2893>.

Figura 6. Propuesta de proceso de deprescripción en adultos mayores en atención primaria de salud.

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

Valoración de buenas prácticas de prescripción en recetas médicas en Honduras.

Vargas Copland EC, Rodríguez Cáceres A K.

Revis Bionatura 2022;7(15) 13. <http://dx.doi.org/10.21931/RB/2022.07.03.15>

Resumen:

Las Buenas Prácticas de Prescripción, consideran varios conceptos y procedimientos para su cumplimiento, entre ellos, aspectos técnicos para la verificación de información que debe contener una receta, contribuyendo así, con el uso racional de los medicamentos. Este estudio tuvo como objetivo evaluar recetas médicas para verificar el cumplimiento de los requisitos de acuerdo con Guías para las Buenas Prácticas de Prescripción. La información se recolectó a través de un instrumento semiestructurado, cotejando cada una de las recetas. El análisis y validación de la información se realizó en dos momentos, por investigadores diferentes. La muestra de 497 recetas evidenció

que el 46.28% omitían parcialmente información del médico, 36.82% la información del paciente y el 37.02% se consideró letra no legible, el porcentaje más alto de cumplimiento lo representó la dosis con un 90.54%. Los resultados de este estudio demuestran que un alto porcentaje de las recetas evaluadas incumplen en los aspectos de Buenas Prácticas de Prescripción. En conclusión, es necesaria la intervención y creación de un reglamento en Honduras, para mejorar el proceso de prescripción, estandarizar el formato e información que se plasma en la receta, así como educar al personal de salud responsable de prescribir y dispensar.

Farmacia

La práctica farmacéutica en América Latina: una revisión de la literatura, 2017-2021

(Pharmacy practice in Latin America: a review of published literature, 2017–2021)

Laura Cristina Vargas López, David Chavez Gallegos

Drugs Context. 2022 Jul 12;11:2022-3-4. doi:10.7573/dic.2022-3-4.

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: labores del farmacéutico, atención farmacéutica, dispensación de medicamentos, farmacia clínica

Resumen

Antecedentes: La investigación de la práctica farmacéutica (PP) analiza el alcance de las intervenciones y servicios de salud que realizan los farmacéuticos. Hay información sobre la PP en América Latina; sin embargo, hasta la fecha, no se ha analizado metódicamente. Es fundamental entender hasta donde han evolucionado las actividades de los farmacéuticos para respaldar la toma de decisiones basadas en la evidencia.

Métodos: Realizamos una revisión de la literatura sobre la PP registrada en cinco bases de datos, de las cuales dos eran internacionales y tres se centraban en América Latina. La información obtenida fue cualitativa, por lo que el informe sobre las estrategias utilizadas para la búsqueda y recolección de datos se estructuró de acuerdo a las directrices PRISMA, y la síntesis y análisis de datos se realizó en forma de narrativa.

Resultados: De los 1863 artículos identificados en la búsqueda inicial, se incluyeron 108 en el análisis final. La mayoría se

realizaron en Brasil (n=73, 74%) y Colombia (n=14, 13%). Las intervenciones y servicios reportados con mayor frecuencia fueron dispensación (n=24, 22%), servicios de farmacia clínica (n=21, 19%) y atención farmacéutica (n=21, 19%). La mayoría de los estudios se centraron en una sola área estratégica clave (n=94, 87%), específicamente en la prestación de servicios de salud.

Conclusión: La PP en América Latina sigue en cierta medida las tendencias mundiales en cuanto a la inclusión de la farmacia clínica y la atención farmacéutica. Sin embargo, la región también presenta particularidades, entre ellas el heterogéneo nivel de desarrollo de sus países. Es vital que los farmacéuticos

latinoamericanos publiquen sus actividades, intervenciones y servicios para generar una base de evidencia sólida para evaluar su práctica y apoyar la toma informada de decisiones.

Este artículo es parte del Número especial de Farmacia hospitalaria, uso racional de medicamentos y seguridad del paciente en América Latina:
https://www.drugsincontext.com/special_issues/hospital-pharmacy-rational-use-of-medicines-and-patient-safety-in-latin-america/

El artículo está disponible en inglés en este enlace
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35912000/>

Evaluación de causalidad de las lesiones hepáticas inducidas por medicamentos a partir de un estudio transversal en Brasil: una llamada al uso de la RUCAM actualizada en la farmacia hospitalaria

(Drug-induced liver injury causality assessment data from a cross-sectional study in Brazil: a call for the use of updated RUCAM in hospital Pharmacy)

Lunardelli MM, Becker MW, Ortiz GX, Blatt CR.

Rev Bras Farm Hosp Serv Saude:13(2):791. 30 de junio de 2022

<https://doi.org/10.30968/rbfhss.2022.132.0791>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 25(4)

Tags: Evaluación de la causalidad Rousset Uclaf, farmacovigilancia, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, toxicidad hepática, efectos adversos, reacciones adversas a medicamentos, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, antivirales, tuberculostáticos, antiagregantes plaquetarios

Objetivo: Identificar la frecuencia de hospitalización por lesión hepática inducida por medicamentos (LHIM) a partir de la prevalencia de niveles anormales de enzimas hepáticas utilizando el Método de Evaluación de Causalidad Rousset Uclaf (*Rousset Uclaf Causality Assessment Method o RUCAM*), y hacer un análisis descriptivo de los casos de LHIM.

Métodos: estudio transversal en un hospital de mediana complejidad del sur de Brasil. Los datos sobre LHIM se recogieron de forma retrospectiva a partir de las historias clínicas electrónicas en 2015. Se incluyó a todos los pacientes adultos (≥ 18 años) con niveles de alanina aminotransferasa (ALT) superiores al doble del límite superior de normalidad (ALT > 60 UI/L) con cambio concomitante de la aspartato aminotransferasa (AST) o de la fosfatasa alcalina (ALP), o cambios de ALP superiores a dos veces el límite superior de la normalidad (ALP > 250 UI/L) durante la hospitalización. La RUCAM se aplicó a todos los casos de sospecha de LHIM.

Resultados: durante el periodo del estudio se hospitalizó a 84.134 pacientes; 178 tenían pruebas hepáticas anormales, seis pacientes contaban con suficiente información clínica para evaluar la causalidad de la LHIM, y la historia clínica de dos pacientes mencionaba LHIM, aunque nuestro grupo no pudo

encontrar información suficiente para aplicar el RUCAM de forma retrospectiva. La ausencia de información se relacionó principalmente con la conciliación de los medicamentos al ingresar en el hospital, el momento de inicio de la terapia farmacológica sospechosa y la ausencia de información en las historias clínicas sobre las condiciones clínicas previas. Cuatro pacientes desarrollaron lesiones hepáticas como resultado de un tratamiento farmacológico iniciado durante la hospitalización. Los fármacos sospechosos fueron: antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, antivirales, tuberculostáticos y antiagregantes plaquetarios. El patrón de lesión hepática fue hepatocelular y mixto.

Conclusión: La LHIM apareció como una RAM poco frecuente, pero la ausencia de datos en la mayoría de las historias clínicas afectó a la aplicación del RUCAM y subestimó la frecuencia de LHIM. Es urgente mejorar el conocimiento sobre la LHIM en los hospitales brasileños. Los farmacéuticos deben saber utilizar el RUCAM actualizado para evaluar prospectivamente los posibles casos de LHIM. En futuras investigaciones, sugerimos combinar los rastreadores de LHIM cruzados, como los códigos de lesión hepática de la CIE-10, los biomarcadores hepáticos anormales, la búsqueda de fármacos desencadenantes de hepatotoxicidad y las herramientas de búsqueda de texto de las historias clínicas, incorporando la inteligencia artificial a la farmacovigilancia y a la farmacia hospitalaria.

Puede leer el artículo completo en portugués o en inglés en el siguiente enlace: <https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/791>

Iniciativas para mejorar el manejo de los pacientes con coagulopatías congénitas por parte de farmacéuticos hospitalarios

Montoro-Ronsano, JB. et al.

Farmacia Hospitalaria 2022. 46(3):109-115

<https://dx.doi.org/10.7399/fh.11729>.

Resumen

Objetivo: Identificar e impulsar iniciativas orientadas a la mejora del manejo de los pacientes con coagulopatías congénitas por parte de farmacia hospitalaria en el contexto sanitario español.

Método: Se identificaron, evaluaron y priorizaron, por parte de un panel de farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria, iniciativas para la mejora de la atención a los pacientes con coagulopatías congénitas. La priorización se realizó en base a la valoración de su impacto y factibilidad en una escala del uno al cinco. Una vez obtenida la priorización de las iniciativas, las de mayor puntuación se agruparon en tres grandes líneas de actuación.

Resultados: Se identificaron siete áreas de actividad en las que el papel de los farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria resulta clave para el manejo del paciente con coagulopatías congénitas: coordinación con el equipo asistencial de pacientes con coagulopatías congénitas; evaluación y selección de medicamentos; dispensación; información y formación al paciente; seguimiento farmacoterapéutico; investigación e innovación en estas patologías; formación y capacitación continuada del farmacéutico especialista en

farmacia hospitalaria. Se consideraron prioritarias 15 iniciativas por tener una puntuación media de impacto $\geq 3,8$ y factibilidad $\geq 3,2$. Así, el 29,4% de las iniciativas priorizadas pertenecen al ámbito asistencial, el 23,5% a información y formación al paciente, el 11,8% a evaluación y selección de medicamentos, el 11,8% al seguimiento farmacoterapéutico, el 11,8% a iniciativas transversales, el 5,9% a dispensación y el 5,9% a investigación e innovación en el campo de las coagulopatías congénitas, mientras que las iniciativas referentes a la formación y capacitación a profesionales no resultaron priorizadas.

Conclusiones: Se han propuesto tres grandes líneas de actuación basadas en las iniciativas identificadas como altamente prioritarias por un panel de 16 expertos farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria para el manejo de pacientes con coagulopatías congénitas. Estas iniciativas se basan en acciones concretas y pueden llevarse a cabo desde los servicios de farmacia hospitalaria, por lo que se cree que podrán llegar a tener un impacto real en el contexto sanitario español.

Puede acceder al artículo completo en español en el siguiente enlace: https://www.sefh.es/fh/219_03original0211729esp.pdf

Percepciones de los estudiantes de farmacia sobre sus competencias para el ejercicio profesional en la farmacia comunitaria

(Perceptions of Pharmacy students about their competences for professional practice in community pharmacy)

Antunes Coelho MM, Rezende Mesquita A, Guimarães Lima M

Braz. J. Pharm. 58, 14 de marzo de 2022

<https://doi.org/10.1590/s2175-97902020000318730>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: Brasil, estudiantes de farmacia, competencias profesionales, dispensación, práctica clínica, competencias de los farmacéuticos, dispensación de medicamentos, atención farmacéutica, formación profesional, escuela de farmacia, habilidades clínicas, planes de estudio

La educación farmacéutica debe desarrollar competencias para ejercer en las farmacias comunitarias, que es un campo de trabajo importante para los farmacéuticos. El objetivo de este estudio fue evaluar la percepción que tenían los pasantes de farmacia de una facultad de farmacia brasileña sobre sus competencias para ejercer en una farmacia comunitaria.

Este estudio combinó la metodología cuantitativa y cualitativa. La cohorte del estudio incluía a estudiantes del último año de farmacia que realizaban prácticas en una farmacia comunitaria. Los estudiantes respondieron a un cuestionario estructurado de 11 ítems, donde utilizando una escala Likert de cinco puntos cada uno de los estudiantes indicaba su percepción sobre su nivel de competencia para trabajar en una farmacia comunitaria.

De las 693 respuestas posibles, 605 (87,3%) estaban de acuerdo en que el curso promovía el desarrollo de competencias para la práctica profesional en la farmacia comunitaria. Menos del 70% de los estudiantes se consideraron preparados para responder a los síntomas y suministrar medicamentos de venta libre. El análisis cualitativo de los comentarios reveló tres deficiencias: la necesidad de mejorar las habilidades para informar al paciente, mejorar su integración como miembro de un equipo de atención en salud y mejorar la dispensación adhiriéndose a los requisitos legales.

Estos resultados pueden respaldar las mejoras a los programas universitarios de farmacia, incluyendo la inclusión del aprendizaje experimental, los métodos activos de aprendizaje, la educación interprofesional y el desarrollo de habilidades clínicas.

Puede leer el artículo completo en inglés en el siguiente enlace: <https://www.scielo.br/j/bjps/a/5kGyGbqsgtHgK6csDkgR69h/?lang=en>

Brasil. Guías para la organización, funcionamiento y evaluación de las farmacias de ensayos clínicos en Brasil: una revisión.

(*Guidelines for organization, operation and evaluation of clinical trials pharmacies in Brazil: a scope review*).

Ribeiro VRT, Marins LMS, Vieira ACV, Geraldo DS, Costa GG, Araujo RB, Silva RPND, Guaraldo L, Torres TS.

Cien Saude Colet. 2022; 27(8):3103-3116. Portuguese, English. doi: 10.1590/1413-81232022278.04052022.

<https://www.scielo.br/j/csc/a/7CQqB8yCTDRgcC8zszLSsnv/?lang=en>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: ensayos clínicos, servicios de farmacia, seguridad de participantes en los ensayos clínicos

Resumen

El desarrollo de nuevos fármacos requiere varias etapas científicas, que culminan en ensayos clínicos. La farmacia de ensayos clínicos (FEC) es el lugar para recibir, preparar, almacenar y dispensar el producto en investigación o el fármaco en estudio. Por lo tanto, debe contar con infraestructura y procedimientos que garanticen la seguridad de los participantes y la calidad de los datos de la investigación. Este estudio tuvo como objetivo sistematizar las guías para la FEC en Brasil.

Realizamos una revisión amplia y organizamos los resultados utilizando el Método Ishikawa (6Ms). En total, se seleccionaron

51 publicaciones para cada “M”, 39 leyes, reglamentos o lineamientos y 12 artículos científicos: 25 publicaciones sobre servicios farmacéuticos (procedimientos de farmacia para garantizar la seguridad de los participantes desde la solicitud del producto en investigación hasta su disposición final), 14 para Indicadores de Calidad, 12 de Recursos Humanos, 11 de Infraestructura, 11 de Recursos Materiales y 5 de Producto en Investigación.

Nuestros resultados sintetizan la información para la organización, operación y evaluación de las FEC en Brasil, enfatizan la inclusión del farmacéutico en el contexto de los ensayos clínicos y contribuyen a la preparación para el seguimiento, la auditoría y las inspecciones que realizan las agencias reguladoras.

Fracción: la farmacia chilena que lleva medicamentos baratos a comunas olvidadas por grandes cadenas

Francisca Rivas

BioBio, 27 de septiembre de 2022

<https://www.biobiochile.cl/noticias/biobiochile/noticias-patrocinadas/2022/09/27/fraccion-la-farmacia-chilena-que-lleva-medicamentos-baratos-a-comunas-olvidadas-por-grandes-cadenas.shtml>

Ofrecer medicamentos a precios más económicos, y llegar a los rincones del país donde no hay ninguna farmacia, es la misión de Fracción, una startup de carácter social que, desde 2018, está buscando cambiar la forma en que compramos fármacos, con medidas inéditas para nuestro país. “La concentración del mercado de los medicamentos es algo que había que solucionar de una manera distinta”, afirma su director ejecutivo.

Los medicamentos, en especial aquellos recetados para pacientes crónicos, pueden resultar muy costosos y abarcar una porción importante de los ingresos familiares.

Aparte del valor, para muchos chilenos es difícil comprarlos, incluso contando con el dinero, porque no tienen ninguna farmacia cerca. Y es que, por si no lo sabías, hay 50 comunas de nuestro país que no tienen ni siquiera un local dedicado al rubro.

Para enfrentar esta problemática es que Javier Vega y Juan José Moller, profesionales en Administración de Empresas con amplia experiencia en retail, fundaron Fracción en 2018, una cadena de farmacias de carácter social que busca llevar medicamentos a precios bajos a todas las localidades de Chile.

Junto a sus socios, José Pedro Varela, Juan Alberto O’Ryan, Rafael Tagle y Pablo Ruiz, y tras 4 años de trabajo en el mercado, esperan muy pronto cumplir su objetivo de llegar a todos los rincones del país.

Fracción fue la primera farmacia online lanzada en Chile y su [sitio web](#) les permite enviar medicamentos a nivel nacional, lo cual esperan reforzar con la eventual apertura de locales en cada

región, lo que acelerará y abaratará considerablemente el servicio.

Pero, aparte de su presencia en internet, están implementando farmacias móviles, es decir, vehículos que llevan el local físicamente hasta comunas donde no había ninguna farmacia; además de otras iniciativas inéditas en nuestro país.

En entrevista con BioBioChile, Javier Vega, ingeniero en Administración de Empresas y director ejecutivo de Fracción, explica que el suyo “es una startup con impacto social y con objetivos súper claros e importantes, que son mejorar el acceso a medicamentos a las personas en Chile.”

Se trata de un desafío no menor, considerado el elevado costo de la salud en la actualidad: “En Chile, del 100% que gastamos en salud, cada \$35 de \$100 se paga de nuestro bolsillo. Eso es casi el doble de lo que pasa en las naciones desarrolladas pues, según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), el gasto promedio de los otros países es del 20%. Estamos muy altos”.

Asimismo, destaca que “las 50 comunas que no tienen farmacias, afectando directamente a más de 300 mil personas, son rurales y pequeñas, como de 7 mil habitantes en promedio, y según la encuesta Casen, 1 de cada 3 personas en estas comunas están bajo el índice de la pobreza. Quedan lejos, hay poca gente y no hay dinero, entonces no hay farmacia. Así que nosotros, que venimos de esta lógica de startup con impacto social, desarrollamos un plan para buscar llegar a todas ellas.”

Fraccionamiento y Ley Cenabast: la fórmula para vender medicamentos más baratos

[Fracción](#) trabaja con los mismos medicamentos y laboratorios que proveen a las grandes cadenas, pero venden a menor valor, algo esencial para su misión de facilitar el acceso a la salud.

¿Cómo lo hacen? La empresa utiliza dos métodos para bajar el costo de los productos: el fraccionamiento de medicamentos, regulado por la Ley de Fármacos 1, y aprovechando la Ley Cenabast, que permite adquirir con el Estado de Chile como intermediario.

“Nosotros implementamos el fraccionamiento, que permite que las personas compren la cantidad específica del medicamento prescrito por un médico, de manera que pagan lo justo (...) La Ley de Fármacos 1 se aprobó en 2014, pero pasaron 4 años y ninguna farmacia lo había querido implementar. Ahí vimos una oportunidad”, indica el ejecutivo.

Con el fraccionamiento, puedes comprar la cantidad exacta de pastillas que implica tu tratamiento, reduciendo no solo el costo, sino que también disminuyendo el desperdicio de productos.

Respecto al segundo punto, Vega relata que la Ley Cenabast “permite que los privados le compremos al Estado de Chile mediante la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (Cenabast), aprovechando el gran poder de compra que tiene, para adquirirlos muy baratos y venderlos a los clientes a menor precio.”

“Tenemos un acuerdo firmado con el Estado, que nos entrega un precio máximo de venta, entonces le compramos barato y vendemos barato”, recalca.

Llevando la salud a todos los rincones del país

Como ya indicamos, Fracción tiene distintos métodos de venta. De momento, cuentan con un local, ubicado en Antonio Bellet 302, Providencia, pero están trabajando en la apertura en otras ciudades.

“Trazamos un plan súper claro e importante que busca, primero, instalarnos en cada región de Chile. Queremos llegar a cada capital regional con una farmacia física, lo que nos va a permitir enviar mucho más rápido y más barato a cualquier parte del país, al tener hubs regionales”, comenta Javier Vega.

En tanto, su sitio web y almacenes les permiten llegar a localidades más pequeñas, donde -hasta ahora- no tenían farmacias.

“En comunas de hasta 2 mil personas, estamos instalando farmacias digitales, con un computador o tablet con acceso a internet para realizar pedidos. Entre 2 mil y 5 mil habitantes, estamos implementando almacenes farmacéuticos, un modelo híbrido que nos permite tener un local físico con medicamentos de venta libre y el resto vía digital. Y sobre 5 mil, estamos llegando directamente con farmacias físicas”, afirma el director ejecutivo de Fracción.

A modo de ejemplo, en Cabo de Hornos tienen una farmacia digital, en Sierra Gorda un almacén, y están próximos a inaugurar un local amplio en San Pedro de Atacama y otras comunas.

“Además de eso, este año implementamos la farmacia móvil, que nos permite llegar, por ahora, a la región de Ñuble, donde hay 5 comunas que no tienen farmacias: Ranquíl, Pemuco, Portezuelo, Treguaco y Ninhue. Ahí estamos llegando en un formato móvil con un tremendo éxito, porque las personas se han dado cuenta de que nunca más necesitarán viajar a Chillán para comprar sus medicamentos, sino que le llegan a la puerta de su casa”, asegura.

Otra medida que está próxima a lanzamiento es un plan de suscripción, “pensado principalmente en los pacientes crónicos que toman medicamentos todos los meses. Creemos que el tema digital lo resuelve y estamos trabajando desde hace tiempo en su implementación, para que a la gente le lleguen todos los meses a su casa, solamente pagando el costo del fármaco. Dado el nivel nacional de cobertura que vamos a tener en los próximos meses y años, creemos que nos permite hacer despacho gratis a todo el país.”

“En Fracción estamos demostrando que, con innovación, con colaboración y con impacto, se puede cambiar la vida de las personas. Vemos todos los días cómo vamos avanzando, porque la concentración del mercado de los medicamentos es algo que había que solucionar de una manera distinta. Creemos que la colaboración es la parte central de este modelo, porque así va a ser la economía hacia el futuro”, concluye el ejecutivo.

Para conocer más sobre Fracción y su farmacia online, puedes ingresar [aquí](https://www.fraccion.cl/).

México. Consultorios de farmacia: el problema de la débil vigilancia de Cofepris

Dulce Soto

Expansión, 27 de agosto de 2022

<https://www.msn.com/es-mx/noticias/mexico/consultorios-de-farmacia-el-problema-de-la-d%C3%A9bil-vigilancia-de-cofepris/ar-AA11acpE>

Los Consultorios Adyacentes a Farmacias (CAF) se han expandido en el país porque el sistema sanitario público no brinda atención expedita a toda la población, indicaron especialistas en salud y representantes de esa industria. Sin embargo, algunos de estos consultorios operan con irregularidades debido a que la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), autoridad

encargada de regular los CAF, mantiene una débil vigilancia de estos establecimientos, coincidieron los entrevistados.

Óscar Zavala Martínez, presidente de la Unión Nacional Interdisciplinaria de Farmacias, Clínicas y Consultorios (UNIFACC), calculó que en el país hay hasta 32,000 CAF que operan de manera ilegal. Esos consultorios no cuentan con licencia sanitaria o con aviso de funcionamiento de la Cofepris.

Pero, afirmó, operan porque la autoridad sanitaria no tiene capacidad para verificar todos los establecimientos de salud. “No cuenta con el recurso humano suficiente para poder hacer las visitas de verificación necesarias y tengo entendido que, ahora con la nueva política de austeridad de este gobierno federal, redujeron la plantilla de verificadores”, explicó.

De acuerdo con datos oficiales de la Cofepris, las visitas de verificación a establecimientos que ofrecen productos o servicios sanitarios disminuyeron 14% en ocho años. En 2013 se registraron 2,223 verificaciones anuales y en 2021 fueron 1,894. La dependencia federal reporta, además, una lista de apenas 20 verificadores sanitarios, destinados a evaluar Atención Médica y Salud Ambiental. Este dato no considera si las autoridades sanitarias estatales cuentan con sus propios verificadores. “Sí hace falta que la Cofepris cumpla su función, que haga estas evaluaciones y nos diga qué consultorios cumplen o no cumplen la normatividad”, coincidió el doctor Gilberto Castañeda, investigador del departamento de Farmacología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados (Cinvestav) del Instituto Politécnico Nacional (IPN).

La expansión de los consultorios de farmacia

El especialista detalló en entrevista que los consultorios de farmacia han crecido por tres razones fundamentales. La primera es que aumentaron las escuelas de medicina en el país y, con ello, el número de médicos generales. Sin embargo, el sector salud no cuenta con plazas suficientes para emplearlos. “De repente tuvimos una abundancia de médicos generales y muchos de ellos no encontraban trabajo. Entonces, las farmacias vieron la posibilidad de emplearlos, pero ofreciéndoles un sueldo muy bajo por consulta”, dijo el investigador.

Otro de los motivos de la expansión de los CAF es el debilitamiento del sistema de salud –que no logra atender a toda la población– y los bajos costos de las consultas. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) 2021 reportó que 19.9% de las personas que tuvieron un problema médico el año pasado se atendió en consultorios de farmacia. Es decir, que los CAF representan el tercer lugar donde más población se atiende, después del IMSS y de los consultorios en domicilios particulares. “Estos consultorios están paliando una deficiencia en el sistema público de salud. Lo que deben ofrecer el Seguro Social, el ISSSTE o la Secretaría de Salud, no lo están haciendo”, lamentó el investigador Castañeda.

Los CAF representan casi medio sistema de salud. Un estudio de la revista Salud Pública, de noviembre de 2020, expone que mientras creció el número de médicos generales, las unidades de consulta de la Secretaría de Salud se mantuvieron prácticamente igual. En cambio, los consultorios de farmacia se expandieron. En 2001 existían 239 CAF y, hasta julio de 2022, la Dirección General de Información en Salud registraba 7,736. Cabe mencionar que las asociaciones de farmacias estiman que en México hay hasta 18,000 CAF legales. En contraste, la Secretaría de Salud cuenta con 14,080 unidades de consulta externa. “El aumento de CAF fue tal que se convirtieron en medio sistema de salud”, expone el estudio del Instituto Nacional de Salud Pública, dirigido por la doctora Arantxa Colchero.

“Los resultados descritos arriba sugieren que los CAF están sustituyendo o compitiendo exitosamente con la oferta pública de

atención médica en el primer nivel de atención”, agrega. A decir del doctor Castañeda, el problema de la expansión de los CAF es que ocurrió sin una regulación clara, lo que ha llevado a malas prácticas, como prescribir fármacos innecesarios por negocio, no contar con el equipamiento médico adecuado y otorgar atención de baja calidad. Sin embargo, consideró que, más que pensar en desaparecerlos, se debe reforzar su regulación. “Tenemos la necesidad de que la autoridad sanitaria cumpla con su función de examinarlos, de hacer las inspecciones que están marcadas en la ley, de transparentar los datos y cerrar los consultorios que no cumplan, sean de farmacia o de otro lado”, urgió el doctor.

La regulación. Antonio Pascual, presidente de la Asociación Nacional de Farmacias de México (Anafarmex) explicó que los CAF han crecido porque las personas demandan sus servicios. Afirmó que estos establecimientos médicos otorgan 10 millones de consultas al mes. El IMSS, según datos oficiales, brinda alrededor de 9 millones de consultas de Medicina Familiar cada mes.

“Dado que en México no contamos con una cobertura de salud universal, no es factible que desaparezcan estos consultorios adyacentes a farmacias. La población, tanto asegurada como no asegurada, va a las farmacias que tienen consultorio”, indicó.

El presidente de Anafarmex explicó que se juzga a los CAF desde una confusión, pues se piensa que atienden todo tipo de padecimientos, cuando en realidad solo brindan atención de primer nivel, es decir, para problemas menores que no requieren alguna especialidad médica. “En lugar de hacer una antesala por un padecimiento de primer nivel, la población prefiere tener una atención más cercana por la economía de tiempo y por el costo accesible para ello”, expuso. Sin embargo, reconoció que algunos consultorios de farmacia sí funcionan con irregularidades. “Se señalaron algunas irregularidades, pero no es de manera generalizada. ¿Cuáles? Por ejemplo, una sobre-prescripción de fármacos”, indicó. Por ello, la Anafarmex alista un protocolo de mejora de los CAF y está de acuerdo con reforzar su regulación, sostuvo.

El pasado 16 de agosto, el subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud, Hugo López-Gatell, declaró que los consultorios de farmacia eran un engaño, pero que no podían cancelarlos por los rezagos del sistema de salud. Anunció que lo sí podían hacer era implementar una regulación más estricta. Al respecto, el doctor Castañeda dijo que la regulación es necesaria, pero debe partir de datos objetivos, no de “dimes y diretes”. Para ello, urgió a la Cofepris a transparentar las evaluaciones que ha realizado a los CAF. “No sé si la Cofepris no está cumpliendo con su obligación de regularlos o no está cumpliendo con la transparencia de decirnos qué pasó, pero con datos objetivos”, señaló el experto del IPN.

Desde 2016, la Comisión de Salud del Senado de la República aprobó una reforma a Ley General de Salud para establecer que compete a la Cofepris la regulación del servicio médico que se brinda en los CAF. Entonces se informó que la Cofepris había clausurado 340 consultorios de farmacia por no respetar las normativas sanitarias. El presidente de la UNIFACC afirmó que en el sexenio anterior sí se difundía información sobre esas acciones de verificación, pero ahora no conocen datos al respecto. “La Cofepris no tiene la capacidad para verificar los

establecimientos y eso impacta a los usuarios y a los pacientes”, reiteró.

El protocolo de la ANAFARMEX, indicó Antonio Pascual, incluye una convocatoria para que los consultorios de sus farmacias se ajusten a la regulación vigente. Hace 25 años que surgieron los CAF y desde entonces, aseguró, han mejorado. “Al inicio había una comunicación directa del consultorio a la farmacia, lo que generaba un posible conflicto de interés. Ahora ya no es así. Aunque estén en el mismo predio, no hay comunicación. Y, por otro lado, el paciente puede surtir su receta no necesariamente en la farmacia adyacente, tiene el derecho de

ir a otra farmacia. Y esto es lo que contempla el protocolo”, adelantó.

¿Cómo reconocer un consultorio de farmacia regular? El presidente de la Unión Nacional Interdisciplinaria de Farmacias, Clínicas y Consultorios (UNIFACC), Óscar Zavala Martínez, recomienda a la población que acude a los consultorios de farmacia verificar que cuenten con las siguientes constancias, que deben exhibirse en los establecimientos: -Licencia sanitaria. -Aviso de funcionamiento expedido por Cofepris. -Constancia de dispensador de farmacia. -Título profesional del médico tratante.

Panamá. Propietarios de farmacia reiteran que no abrirán hasta que lleguen a un acuerdo

Redacción

Metro Libre, 15 de agosto de 2022

<https://www.metrolibre.com/nacionales/proprietarios-de-farmacia-reiteran-que-no-abriran-hasta-que-lleguen-a-un-acuerdo-KHML240930>

La Unión Nacional de Propietarios de Farmacias (UNPROFA) informó que ante la puesta en vigencia del Decreto Ejecutivo N 17 de 10 de agosto de 2022, donde se autoriza el 30% de descuento en un listado de 170 medicamentos las farmacias agremiadas no atenderán al público.

“A partir de hoy lunes 15 de agosto las farmacias pequeñas y medianas a nivel nacional no abriremos nuestras puertas al público en protesta a este decreto impuesto por el gobierno lamentamos que esta medida afecte a nuestros clientes”, detalla un comunicado firmado por Orlando Pérez, presidente de UNPROFA.

Se detalló que no pueden permitir que “se ponga en riesgo a más de 450 farmacias, llevarlas a la quiebra literalmente y dejar sin el empleo a más de 4,500 colaboradores que día a día dan un servicio a la comunidad de este país”.

Indican que también se sienten preocupados por el alto costo y la falta de medicamentos, pero resaltan que “no es justo que seamos nosotros los que llevemos la mayor carga y sacrificio de capital, en esta lucha que debe ser de todos”.

Agregan que “en esta cadena hay muchos actores que impactan en mayor medida el precio de los medicamentos, mismos que no han sido incluidos en el comunicado y tampoco han indicado cuál es su parte de sacrificio”.

Panamá abre el mercado de medicamentos

Mary Triny Zea

Bloomberg, 17 de agosto, 2022

<https://www.bloomberglinea.com/2022/08/17/panama-abre-el-mercado-de-medicamentos/>

Gobierno asegura que lo que se busca es eliminar de una vez por todas con los oligopolios que predominan en el país

La apertura del mercado de medicamentos para que otros agentes económicos puedan importar estos productos a Panamá fue autorizada ayer por el presidente de la República, Laurentino Cortizo Cohen, en medio del cierre de más de 450 pequeñas farmacias como protesta por la vigencia de un decreto que las obliga a dar una rebaja al consumidor de 30% sobre 170 medicinas.

Ahora serán los laboratorios internacionales los que deberán vender a las empresas distribuidoras de medicamentos a un 30% menos que el precio de venta registrado en cada laboratorio, mientras que los distribuidores deberán vender a las farmacias a un 30% menos que el precio de venta registrado en cada distribuidor nacional, para que estas a su vez se lo traspasen al público.

El dirigente de la Unión de Propietarios de Farmacias de Panamá, Orlando Pérez había señalado que la rebaja del 30% a la

que se les obligaba atentaba directamente contra el sector que representa, vaticinando que muchas se verían en la penosa necesidad de cerrar sus puertas.

Federico Alfaro, ministro de Comercio e Industrias, manifestó que con la nueva medida los laboratorios deberán reconocer a los distribuidores las diferencias de precio en el inventario de medicamentos que tengan, mediante notas de crédito, al igual que harán los distribuidores a las farmacias, de acuerdo a la relación comercial contractual entre cada una de las partes.

Respecto a la apertura del mercado de medicamentos, el director de la Caja de Seguro Social, Enrique Lau Cortés, explicó que todo esto se hará bajo el amparo de los registros sanitarios, que por mucho tiempo se convirtieron en una barrera para la importación.

Agregó que ahora las pequeñas farmacias podrían agruparse para traer medicamentos, buscando la economía de escala, aunque para ello se requiere de una logística que actualmente no poseen estos comercios.

Hoy día en Panamá se permite la importación de medicamentos de Argentina, Colombia, Canadá y Chile, apuntó el ministro de Salud, Francisco Sucre.

Las nuevas reglas de la apertura del mercado indican que una vez la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas apruebe la solicitud de importación, la agencia distribuidora podrá importar él o los productos las veces que lo requiera, aportando en cada trámite de importación la certificación de importación al amparo de registro sanitario vigente y la factura de compra con la información que indica la norma.

Se aclara que en casos de que el producto no provenga de un país con una autoridad regulatoria de alto estándar, no podrá ser liberado y se mantendrá en cuarentena en el almacén de la agencia distribuidora hasta que se le realice los análisis de calidad en el laboratorio de referencia o cualquier otro autorizado.

Para el vicepresidente de la República, José Gabriel Carrizo, lo que se busca con estas nuevas medidas anunciadas ayer es abrir el mercado para que haya una libre oferta y demanda, “que elimine de una vez por todas los oligopolios que han estado predominando en el país durante los últimos años”.

Panamá. Farmacias demandarán suspensión e ilegalidad del Decreto N°17

Marlene Testa

La Estrella de Panamá, 28 de agosto de 2022

<https://www.laestrella.com.pa/nacional/220828/farmacias-demandaran-suspension-e-ilegalidad-decreto-n-17>

Los empresarios demandarán ante la CSJ las normas que establecen el descuento del 30% en el precio de los medicamentos y que establecen que este debe ser asumido por los laboratorios fabricantes, los distribuidores y las farmacias

La Unión Nacional de Propietarios de Farmacias (Unprofa), que aglutina a unos 400 negocios y emplea a 5 mil colaboradores, interpondrá ante la Sala Tercera de lo Contencioso Administrativo una demanda para que se suspenda y se declare ilegal el Decreto N° 17 y la Resolución 82, que establecen un descuento de 30% a los medicamentos y que debe ser asumido por los laboratorios fabricantes, los distribuidores y las farmacias.

El pasado 10 de agosto, el presidente Laurentino Cortizo firmó el Decreto Ejecutivo que obligó a las farmacias a disminuir el precio de los medicamentos en un 30%, para atender reclamos de la población por el alto precio de los fármacos. La norma regula 159 moléculas de medicamentos, en las que pueden encontrarse hasta 12 diferentes marcas de ibuprofeno, andolipina, entre otros.

El recurso será impulsado por abogados propietarios de farmacias, hoy. Así lo dio a conocer Orlando Pérez, presidente de Unprofa. El 90% de los laboratorios fabricantes de medicamentos han mostrado indiferencia a la solicitud de las farmacias de efectuar el 30% de descuento al inventario existente previo a la implementación del Decreto Ejecutivo N° 17, ha denunciado la asociación de farmacias.

Pérez, presidente de la Unprofa, explicó que está siendo “muy lento” el proceso para que los laboratorios fabricantes reconozcan el descuento del 30% a los distribuidores, y estos a su vez a las farmacias. Aunque, el gremialista aclaró que en una reunión, los distribuidores habían reconocido que la respuesta de los laboratorios fabricantes había sido “más rápido de lo que esperaban”, las farmacias no han recibido formalmente la confirmación de que se les aplicará el descuento del 30% al inventario previo a la implementación del Decreto N°17.

Pérez hace un llamado a los laboratorios fabricantes a agilizar el proceso y evitar que los pacientes se queden sin sus medicamentos. Las farmacias están manteniendo en “cuarentena”, es decir, fuera de la venta al público los medicamentos de los laboratorios fabricantes que no han respondido a los distribuidores si realizarán

el descuento de 30% al inventario de las farmacias previo a la implementación de la norma gubernamental panameña. Agregó que se estima que actualmente existe un inventario de \$5 mil en medicamentos en cada una de las farmacias de la agrupación, que está fuera de la venta al público.

Las farmacias - explicó Pérez- comprenden que la mayoría de los laboratorios fabricantes no tienen su sede en el país. Y, que esto puede haber retrasado su respuesta. Aunque, le preocupa que la demora pueda causar un desabastecimiento de medicamentos. Adicional al 30%, las farmacias están obligadas, por ley, a descontar un 20% extra a los jubilados. Para aliviar las cargas de las farmacias, la semana pasada se aprobó que la Dirección General de Ingresos (DGI) encabece una subcomisión que defina las alternativas para reconocer a los establecimientos el descuento del 20% por ley otorgado a los jubilados, pensionados y personas con discapacidad.

Una de las quejas de los farmacéuticos era precisamente que además del 20% que otorgaban a los jubilados, pensionados y personas con discapacidad, tendría que enfrentar una nueva cuota de descuento. Las farmacias y distribuidores deberán asumir la mitad del descuento que se otorgará a los medicamentos. El restante 50% debe ser asumido por los laboratorios fabricantes.

Importación paralela, otra de las facilidades que se están otorgando a las farmacias es la posibilidad de poder importar de manera paralela los medicamentos. La propuesta de reformas a la Ley 24 de 1963 fue presentada por el ministro de Salud, Luis Francisco Sucre y la directora de Farmacias y Drogas, Elvia Lau. Las farmacias, sin embargo, enfrentan grandes desafíos para convertirse en importadores de medicamentos y abaratar los costos a los consumidores. Las pequeñas farmacias no cuentan con los recursos para comprar grandes cantidades de medicamentos a los laboratorios fabricantes.

“Nos toca organizarnos para comprar la cantidad que pidan los fabricantes; empezaremos un proceso de reorganización para importar en colectivo y poner un precio razonable de distribución y así llegue a las farmacias con precios accesibles para conservar la calidad y eficacia”, dijo Pérez. Los distribuidores de medicamentos, sin embargo, temen que la importación paralela traiga consigo productos falsos. Y, que los fabricantes abandonen

el mercado panameño. De acuerdo a una fuente del sector comercial, los fabricantes registran los productos, lo explican a las autoridades sanitarias y a los médicos. Además, realizan estudios clínicos y recogen y destruyen los que están vencidos.

Pero, por el otro lado, las autoridades dejarán que otros importadores no autorizados ni certificados por los laboratorios fabricantes introduzcan medicamentos de otras partes del mundo, que supuestamente son de las mismas marcas, pero cuyas ventas no pasan por sus subsidiarias. Y, en caso de cualquier inconveniente, falta de calidad y seguridad, los laboratorios fabricantes no aceptarán que se les haga responsable. “Nosotros nos vamos de aquí”, aseguró la fuente que así dirán los fabricantes.

Los laboratorios fabricantes, sin embargo, son responsable de las medicinas caras en Panamá. La Estrella de Panamá conversó con diferentes actores académicos, gubernamentales y privados, que están relacionados con el sector de los medicamentos, para

identificar cómo funciona la cadena de importación y comercialización. En el proceso de investigación, este diario determinó que los laboratorios fabricantes (Bayer, Sandoz, Mega Labs, Sanofi, Unilever, Abbott, Pfizer y Merck, por mencionar algunos), imponen los precios de los medicamentos a las casas distribuidoras que a su vez los venden a las farmacias privadas y al Estado, obteniendo márgenes de ganancias razonables.

Un medicamento que el laboratorio fabricante extranjero ofrece al distribuidor en \$40.11, el distribuidor puede venderlo a la farmacia privada en \$52.10, con un margen de ganancia aproximado de 23%. Este porcentaje es sin los descuentos que los distribuidores realizan a las farmacias privadas que pueden oscilar entre 5% y 15%. Ese mismo medicamento, la farmacia privada a su vez lo vende a \$71.75, lo que significa un margen de ganancia aproximado de 27%, a sabiendas de que puede modificarse por el descuento del 20% que reciben los jubilados y personas de la tercera edad. No obstante, ese mismo medicamento tiene un costo de \$39.10 en las farmacias colombianas.

Utilización

‘Medicación sin daño’, una campaña que recuerda la importancia de usar los medicamentos de forma segura

Salud a diario, 17 de septiembre de 2022 [0](#)

<https://www.saludadiario.es/pacientes/medicacion-sin-dano-una-campana-que-recuerda-la-importancia-de-usar-los-medicamentos-de-forma-segura/>

Las prácticas de medicación inseguras y los errores en el uso de medicamentos representan el 50% del total de los daños evitables en los sistemas de atención médica de todo el mundo. A nivel mundial, los costes asociados a un uso inadecuado de los medicamentos rondan los US\$42.000 millones anuales, según se

recuerda desde la Organización Mundial de la Salud (OMS), que ha lanzado la campaña Medicación sin daño con motivo del Día Mundial de la Seguridad del Paciente, que se conmemora este sábado.

5 Momentos Clave para la utilización segura de los medicamentos



Antes de COMENZAR a tomar un medicamento

- ▶ ¿Cómo se llama y para qué sirve?
- ▶ ¿Cuáles son sus posibles efectos secundarios y qué tengo que hacer si los observo?



Cuando TOMO el medicamento

- ▶ ¿Cuándo y cómo debo tomar este medicamento y qué dosis debo tomar cada vez?
- ▶ ¿Qué debo hacer si me olvido de tomar una dosis?



Al AÑADIR otro medicamento

- ▶ ¿He entendido la necesidad de tomar otro medicamento más?
- ▶ ¿Este nuevo medicamento afecta o interfiere con el resto de mi tratamiento?



Cuando REVISAN mi medicación

- ▶ ¿Mantengo una lista actualizada con todos los medicamentos y productos que tomo?
- ▶ ¿Estoy tomando algún medicamento que ya no necesito?



Antes de FINALIZAR la toma de un medicamento

- ▶ ¿Cuándo debo dejar de tomar cada medicamento?
- ▶ Si tengo que suspender mi medicación por un efecto secundario, ¿dónde y a quién debo informar?

Los 5 momentos clave para la utilización segura de los medicamentos muestran las preguntas que deben hacerse los pacientes, familiares o cuidadores, junto con sus profesionales sanitarios, para conocer y utilizar adecuadamente los medicamentos que toman. Esta herramienta ha sido diseñada por la Organización Mundial de la Salud, en el marco del tercer reto mundial para la seguridad del paciente: "Medicación sin daños".



Adaptación de 5 Momentos Clave para la Utilización Segura de los Medicamentos. Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2019. Licencia: CC BY-NC-SA 4.0. Se permite su uso no comercial sin fines de lucro, siempre que se mantenga la atribución y se permita la redistribución. La adaptación en español se realizó en el marco de la licencia CC BY-NC-SA 4.0.

Pincha sobre la imagen para ampliar.

A ella se han sumado en España asociaciones de pacientes, sociedades científicas e instituciones, como el Ministerio de Sanidad, desde donde se explica que esta iniciativa “fomenta prácticas seguras en el [uso de los medicamentos](#), la prevención de errores y la reducción de daños con la medicación”.

Estudios epidemiológicos realizados en nuestro país ponen de manifiesto que el 37,4% de los eventos adversos asociados a la utilización de fármacos tienen relación con la medicación en pacientes hospitalizados ([estudio ENEAS](#)) y el 48% en atención primaria ([estudio APEAS](#)). De ellos, alrededor del 35% y el 59%, respectivamente, podrían evitarse aplicando prácticas seguras en el uso de los medicamentos.

Los incidentes por el uso de medicamentos suponen alrededor del 20% de los que se notifican en el sistema de Notificación y Aprendizaje para la Seguridad del Paciente ([SinASP](#)), promovido por el Ministerio de Sanidad, y representan el tipo más frecuente de incidentes comunicados.

Según una reciente publicación del Ministerio de Sanidad, entre los errores de medicación de mayor riesgo se encuentran aquellos relacionados con la incorrecta identificación de los pacientes, los errores en la prescripción o administración de medicamentos a personas con alergias o con efectos adversos previamente conocidos o los fallos en el cálculo de dosis en los pacientes más vulnerables.

Además, desde Sanidad se recuerda que, aunque los errores son más frecuentes durante la administración del fármaco, pueden suceder en cualquier etapa del uso de los medicamentos y en todos los ámbitos asistenciales.

Nota de Salud y Fármacos. Una nota publicada en Health Policy Watch [1] añade cada año se producen en el mundo cerca de tres millones de muertes evitables a causa de errores de

medicación, y los avances en la reducción de los errores médicos desde que se puso en marcha la Alianza para la Seguridad del Paciente en 2004 han sido escasos. Entre todas las categorías de daños y muertes evitables que se producen en la atención médica, los relacionados con la medicación son los más importantes. "Hay cinco muertes evitables cada minuto de cada día", dijo Jeremy Hunt, ex secretario de Salud británico y copresidente del comité directivo del Día Mundial de la Seguridad del Paciente junto a Jakob”.

Según la OMS, los pacientes de los países de ingresos bajos y medios tienen el doble de probabilidades de sufrir daños evitables por la medicación que los de los países de ingresos altos. La covid-19, y la presión que ha ejercido sobre los sistemas sanitarios, ha empeorado las cosas.

La OMS calcula que cada año mueren entre 72.000 y 169.000 niños menores de cinco años a causa de antibióticos inadecuados para la neumonía, mientras que se estima que los antipalúdicos en mal estado provocan entre 31.000 y 116.000 muertes anuales en el África subsahariana.

La crisis mundial de las sobredosis de opiáceos es quizá el ejemplo más crudo del impacto que una mala práctica médica puede tener en la vida de los pacientes de todo el mundo.

En todo el mundo se producen alrededor de medio millón de muertes al año atribuibles al consumo de drogas, tanto prescritas como ilícitas, y más del 70% de ellas son por opiáceos. Hay que abordar el tema del abuso de opiáceos.

Referencia

1. Anderson S. World Patient Safety Day: Ensuring Medicines are Properly Prescribed Health Policy Watch, 16 de septiembre de 2022. <https://healthpolicy-watch.news/world-patient-safety-day-2022/>

Revisión sistemática sobre el uso indebido de benzodiazepinas

Elena Menéndez Arias

Tesis, Escuela de Trabajo Social, Universidad de Oviedo, julio 2022

https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/64187/TFG_ElenaMenendezArias.pdf?sequence=4

Resumen:

El uso indebido de fármacos está aumentando en todo el mundo, en especial, las benzodiazepinas (BZD). Este uso indebido se asocia a varias razones, aunque la más común es la facilidad de acceso al medicamento a través de la prescripción del mismo por un médico. El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática sobre el consumo indebido de BZD, incluyendo características de la población, factores de riesgo y la importancia del Trabajo Social en esta problemática. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed. Se incluyeron 52 artículos sobre estudios empíricos, publicados

entre 2003 y 2021, las edades de los participantes fueron entre los 18 y 65 años, con una prevalencia en los resultados que oscilaba en mujeres del 19,5% al 87,4% y en hombres del 12,6% al 58,6%. Los resultados relacionan las prescripciones médicas con una mayor exposición a BZD y un posible uso indebido de estas, a esto además se relaciona posibles grupos de riesgo como las personas mayores, jóvenes y personas que padecen algún trastorno psiquiátrico y otras variables como el sexo y la edad. Este estudio refleja la necesidad de seguir investigando esta problemática y la importancia de reforzar la prevención y educación para conseguir un bienestar en la Sociedad.

En pacientes con cáncer, el paracetamol puede empeorar la respuesta a la inmunoterapia

(*Acetaminophen may worsen response to immunotherapy in cancer patients*)

Chase Doyle

Pharmacy Practice News, 27 de septiembre de 2022

<https://www.pharmacypracticenews.com/Online-First/Article/09-22/Acetaminophen-May-Worsen-Response-to-Immunotherapy-in-Cancer-Patients/68155>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

Tags: acetaminofén, paracetamol, quimioterapia, productos oncológicos. inmunoterapia

Publicado originalmente por nuestra otra publicación *Clinical Oncology News*

El paracetamol o acetaminofén, un analgésico de uso muy frecuente puede reducir la eficacia de la inmunoterapia en pacientes oncológicos, según un nuevo estudio presentado en la reunión anual de 2022 de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (resumen 12000).

El análisis de muestras de plasma de más de 600 pacientes con cáncer avanzado reveló que el uso de paracetamol se asociaba a resultados significativamente peores cuando los pacientes recibían tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario. Los investigadores, procedentes de Francia, también identificaron varios posibles efectos inmunomoduladores negativos del analgésico en estudios preclínicos, que podrían explicar la reducción en la capacidad de los pacientes para luchar contra las infecciones.

"Este estudio aporta sólidas pruebas preclínicas y clínicas del papel del paracetamol como posible supresor de la inmunidad antitumoral", Dr. Antoine Italiano, oncólogo médico de la Universidad de Burdeos (Francia), que presentó los resultados. "El efecto perjudicial del paracetamol podría deberse a su efecto sobre las células T reguladoras, ya sea directo o indirecto".

Como explicó el Dr. Italiano, el acetaminofén, también conocido como paracetamol, es un medicamento de primera línea para tratar el dolor leve o moderado que experimentan los pacientes con cáncer avanzado y se suele administrar solo o en combinación con un opioide débil, como la codeína o el tramadol. Aunque en general se considera seguro, estudios aleatorios han demostrado que el uso de paracetamol se asocia con una disminución de la respuesta inmunitaria a las vacunas.

En 2015, la Organización Mundial de la Salud desaconsejó la

administración de paracetamol antes o en el momento de la vacunación, dado que podía reducir la eficacia de la vacuna.

Para este estudio, el Dr. Italiano y sus colegas recogieron muestras de plasma de tres cohortes independientes de pacientes con cáncer avanzado que recibieron tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario y correlacionaron la exposición al paracetamol con los resultados clínicos. También se evaluaron los efectos inmunomoduladores del paracetamol en un modelo tumoral preclínico y en células mononucleares de sangre periférica de donantes sanos.

Los resultados del estudio mostraron que los niveles detectables de paracetamol en el plasma en el momento del inicio del tratamiento se asociaron con un empeoramiento significativo de la supervivencia libre de progresión (cociente de riesgos [HR], 1,43; P=0,015) y de la supervivencia global (HR, 1,78; P=0,006) entre los pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmunitario. Cabe destacar que los peores resultados clínicos fueron independientes de otros factores pronóstico, como la edad, el estado funcional, el número de tratamientos previos y el tipo de tumor.

Además, los investigadores descubrieron que el paracetamol reducía significativamente la eficacia de la inmunoterapia en un modelo tumoral preclínico, así como la secreción de interferón-gamma relacionada con el bloqueo de la muerte programada por las células mononucleares de sangre periférica humana.

La reducción de la eficacia de la inmunoterapia también se asoció a un aumento significativo de la infiltración tumoral por células T reguladoras. Los coinvestigadores señalaron que la administración de paracetamol durante 24 horas provocó un aumento significativo de las células T reguladoras periféricas en individuos sanos.

"Estos resultados son un argumento convincente para tener cuidado con el uso del paracetamol en pacientes con cáncer que reciben inhibidores de puntos de control inmunitario", concluyó el Dr. Italiano.

Errores en la administración de medicamentos en América Latina: una revisión sistemática

(*Drug administration errors in Latin America: A systematic review*)

Assunção-Costa L, Costa de Sousa I, Alves de Oliveira MR, Ribeiro Pinto C, Machado JFF, Valli CG, et al.

PLoS ONE 2022; 17(8): e0272123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272123>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(4)*

Tags: seguridad del paciente, errores en la medicación, antiinfecciosos

Resumen

Objetivo. Este estudio revisó sistemáticamente las publicaciones para determinar la frecuencia y naturaleza de los errores en la

administración de medicamentos en los hospitales latinoamericanos.

Método. Realizamos búsquedas sistemáticas de la literatura médica utilizando siete bases de datos electrónicas para identificar estudios sobre errores en la administración de

medicamentos en hospitales latinoamericanos utilizando el método de observación directa. Se incluyeron estudios publicados en inglés, español o portugués entre 1946 y marzo de 2021. En la revisión se incluyeron un total de 10 estudios realizados en 22 hospitales. Los profesionales que se observaron con mayor frecuencia durante la administración de medicamentos fueron los de enfermería, y ellos fueron observadores en cuatro de los diez estudios incluidos.

Resultados. El número total de oportunidades de error se utilizó como parámetro para calcular las tasas de error. La tasa de errores de administración tuvo una mediana de 32% (rango intercuartílico 16-35,8%) y hubo una gran variabilidad en las frecuencias descritas (9-64%). Excluyendo los errores de horario, la mediana de la tasa de error fue del 9,7 % (rango intercuartílico del 7,4 % al 29,5 %). En estos estudios se utilizaron cuatro definiciones diferentes de errores de medicación. Los errores observados con mayor frecuencia fueron horario, dosis y omisión. Solo cuatro estudios describieron las clases o grupos terapéuticos involucrados en los errores, siendo los

antiinfecciosos sistémicos los informados con mayor frecuencia. Ninguno de los estudios evaluó la gravedad o el resultado de los errores. La evaluación del sesgo de riesgo general reveló que un estudio tenía un riesgo bajo, tres tenían un riesgo moderado y tres tenían un riesgo alto. En la evaluación de los estudios exploratorios, observacionales y antes-después, dos fueron clasificados como de regular calidad y uno como de mala calidad.

Conclusión. La tasa de errores de administración en América Latina fue alta, incluso cuando se excluyeron los errores de horario. La variación observada en las frecuencias puede explicarse por los diferentes contextos en los que se realizaron los estudios. Se necesitan investigaciones futuras que utilicen técnicas de observación directa para estimar con mayor precisión la naturaleza y la gravedad de los errores en la administración de medicamentos.

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

Brasil. Uso no prescrito de metilfenidato por estudiantes universitarios del curso de farmacia: una barrera para el uso racional de medicamento

Maressa Irene dos Santos, João Pedro Granjeiro Neres, Amanda Emilly Oliveira Lemos et al.

Arch Health Invest 2022;11(3):492-497

<http://doi.org/10.21270/archi.v11i3.5570>

Resumen

Introducción: El metilfenidato es actualmente el psicoestimulante más utilizado en el mundo. Las personas sanas, especialmente los estudiantes, usan metilfenidato sin receta para mejorar la concentración, la atención y el rendimiento académico o con fines recreativos.

Objetivo: Evaluar el uso de metilfenidato no prescrito por estudiantes universitarios que estaban en el curso de farmacia de un colegio privado de la ciudad de Natal-RN, así como determinar los principales factores relacionados con su uso, formas de adquisición y posibles efectos adversos.

Material y método: Se trata de un estudio transversal, cuantitativo, descriptivo y observacional. El instrumento para la recolección de datos fue un cuestionario estandarizado, aplicado por investigadores entre septiembre y noviembre de 2019.

Resultados: Participaron de la encuesta un total de 136 estudiantes voluntarios, de los cuales el 58% afirmó haber usado algún psicoestimulante durante los estudios. La prevalencia de consumo de metilfenidato para neuropotenciación por parte de los estudiantes fue del 7,35% de la población estudiada, la mayoría varones. El consumo de metilfenidato fue mayor en la población de 19 a 29 años (10,44%). La forma de adquisición más mencionada por los participantes fue a través de amigos. Los datos mostraron una prevalencia de uso indebido y uso irracional del metilfenidato por parte de estudiantes de farmacia, ya que no existía prescripción médica para su uso.

Conclusión: A pesar de que el tamaño de la muestra es pequeño, este trabajo sirve como incentivo para estudios posteriores y sirve para diseñar medidas preventivas y educativas para reducir la automedicación.

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

Brasil. Uso potencialmente inapropiado de medicamentos en un servicio de gestión terapéutica integral: resultados clínicos e intervenciones

(Potentially inappropriate medication use in a comprehensive therapy management service: clinical outcomes and interventions)

de Morais Martins UC, Djenane Ramalho-de-Oliveira, Mariana Martins Gonzaga do Nascimento et al

Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences:58

<https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e19191>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 25(4)

Tags: deprescripción, adultos mayores, medicación en adultos mayores, criterios de Beers, medicamentos potencialmente inapropiados, Brasil, atención primaria, polifarmacia, interacciones de medicamentos, farmacia clínica

El objetivo de este estudio es describir el uso de Medicamentos Potencialmente Inapropiados (MPI), según los criterios de Beers, entre los adultos mayores que acudieron a un servicio de gestión integral de medicamentos (*comprehensive medication management* o CMM), las intervenciones de los farmacéuticos y

el impacto del uso de MPI en la salud. Se incluyó a todos los adultos mayores que acudieron a un servicio de gestión integral de los medicamentos ubicado en un centro público de atención primaria de Brasil (n = 389).

Se utilizaron dos metodologías: (I) estudio transversal para identificar la prevalencia del uso de MPI y los factores asociados (análisis univariado - chi-cuadrado de Pearson; multivariado - regresión logística); (II) análisis documental del deterioro de la salud potencialmente asociado al uso de MPI y de las intervenciones de los farmacéuticos.

La prevalencia del uso de MPI fue 48,3% y se asoció de forma independiente y positiva con el uso de cinco o más fármacos. Para el 21,3% de los MPI se identificó un posible impacto en el deterioro clínico. El problema clínico más frecuente fue la hipotensión (35,1% de los efectos negativos), las fracturas o el

diagnóstico de osteoporosis (21,1%) y la hipoglucemia (14,0%). En la mayoría de los casos (78,9%) se intervino para mitigar el daño o se suspendió el uso del medicamento.

Se detectó una alta prevalencia de MPI que se asoció con la polifarmacia. Una proporción significativa de MPI podría haber ocasionado un deterioro clínico que fue identificado por los farmacéuticos clínicos, y la mayoría de las intervenciones fueron para mitigar su impacto o para deprescribir el medicamento causante. En general, nuestros resultados confirman el potencial de los servicios de gestión integral de los medicamentos para reducir el MPI y el deterioro de la salud.

Puede acceder al artículo completo en inglés en el siguiente enlace:

<https://www.scielo.br/j/bjps/a/k3qwt93kvwWhkkGpmgVjtnb/?lang=en>

Ecuador. Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con diabetes e hipertensión arterial, atendidos en una unidad de salud, Tungurahua- Ecuador

Valeria Rodríguez-Vinueza et al.
Dom. Cien., 2022; 8 (3) 1580-1600

DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v8i3>

Resumen

La investigación tuvo como objetivo aplicar el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con diabetes e hipertensión, que recibieron atención en una unidad de salud, para el cual se empleó un método cualitativo-descriptivo con un diseño prospectivo-transversal. Se realizó un diagnóstico del estado de salud actual de los pacientes a través de la revisión de la plataforma de registro de atención en salud (PRAS), en donde se identificó a los pacientes diabéticos e hipertensos, previo a un consentimiento informado del paciente se aplicó el método Dáder, test de Morisky Green y el test de Goldberg para identificar los posibles problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y los resultados negativos asociados a la medicación (RNM). La muestra estuvo conformada por 28 pacientes diabéticos e hipertensos con comorbilidades asociadas a estas patologías durante el período mayo - agosto 2021, además se

estableció y aplicó el plan de acción para cada paciente que pertenece al SFT.

Los resultados obtenidos de PRM se tabularon en Excel y posteriormente fueron analizados, obteniendo un 26% de PRM por necesidad, un 65% por efectividad y un 9% por seguridad. En la evaluación se encontró los RNM, siendo lo más frecuente la ineffectividad cuantitativa 69%, problemas de salud no tratados 25%, problemas de salud por medicamento necesario 9%, inseguridad no cuantitativa 7%, ineffectividad no cuantitativa el 6% e inseguridad cuantitativa 4%. Se concluyó que es necesario realizar el SFT, debido a la existencia de interacciones entre fármaco-fármaco, fármaco-alimento y déficit en los hábitos alimenticios, posteriormente se socializó para reducir los posibles eventos adversos y garantizar la seguridad del paciente.

Francia: aumento del uso de alto riesgo de tramadol y consecuencias perjudiciales entre 2013 y 2018: Evidencia de la triangulación de datos de adictovigilancia (Increase of high-risk tramadol use and harmful consequences in France from 2013 to 2018: Evidence from the triangulation of addictovigilance data)

Anne Roussin, Thomas Soeiro, Charlotte Fouque, Emilie Jouanjus, et al
British Journal of Clinical Pharmacology, 2022 [Volume 88, Issue 8](https://doi.org/10.1111/bcp.15323) p. 3789-3802

<https://doi.org/10.1111/bcp.15323>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 25(4)

Tags: tramadol, uso recreativo, farmacovigilancia, adicciones, abuso de medicamentos

Resumen

Objetivos. El objetivo de este trabajo es evaluar la evolución reciente del uso no médico del tramadol, el trastorno por consumo de tramadol, la obtención ilegal y las muertes.

Métodos. Este estudio utilizó un análisis transversal repetido de los datos recogidos en todo el país desde 2013 hasta 2018. El análisis se llevó a cabo monitoreando múltiples fuentes de la Red

de Adictovigilancia francesa, incluyendo: (1) informes validados de uso de alto riesgo de tramadol, (2) sistemas de registro que recogen la información de los expertos en toxicología que investigan las muertes relacionadas con los analgésicos (DTA) y las muertes relacionadas con el abuso de sustancias (DRAMES), y los farmacéuticos por las recetas falsificadas (OSIAP), y (3) encuestas a usuarios de drogas, y el análisis de los patrones de uso y visitas a los establecimientos especializados en adicción (OPPIDUM).

Resultados. A pesar de que la exposición de la población francesa al tramadol se ha estabilizado, la proporción de informes de tramadol aumentó 1,7 veces (187 casos en 2018, 3,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,74-3,63%), frente al 1,9% (IC del 95%: 1,49-2,42% en 2013). Las tendencias fueron similares en OSIAP: 11,9% de las prescripciones falsificadas en 2018 (IC 95%: 10,56-13,45%); 1,7 veces más; en OPPIDUM: 0,76% (IC 95%: 0,55-1,02); 2,2 veces más; y DRAMES: 3,2% de las muertes relacionadas con el abuso de drogas en 2018 (IC 95%: 1,89-5,16) frente al 1,7% en 2013 (IC 95%: 0,65-3,84).

El tramadol fue el opioide que causó más muertes relacionadas con analgésicos, según los expertos en toxicología (45% en 2018). Se identificaron dos perfiles de usuarios de alto riesgo de tramadol: (1) pacientes tratados por dolor o que siguieron consumiendo tramadol tras la desaparición del dolor (principalmente mujeres; edad media de 44 años), y (2) individuos que hacen un uso no médico por sus efectos psicoactivos (principalmente hombres; edad media de 36 años).

Conclusión. La triangulación de los datos obtenidos a través de los sistemas de vigilancia de la adicción evidenció un aumento reciente del uso de alto riesgo de tramadol. Estos resultados tienen un impacto práctico en la limitación de la duración máxima de las prescripciones de tramadol.

Lo que ya se sabe sobre este tema

- El tramadol puede provocar un trastorno grave por consumo de tramadol y muertes por sobredosis.

- El consumo no médico de tramadol por sus efectos psicoactivos se asocia a importantes problemas de salud pública en muchos países, especialmente en África y Oriente Medio.

Lo que añade este estudio

- La triangulación de los datos de monitoreo de la adicción al tramadol en Francia evidenció un aumento del uso no médico, de los trastornos por consumo de tramadol, de su obtención ilegal y de las muertes relacionadas con el tramadol entre 2013 y 2018, a pesar de que se ha estabilizado la exposición de la población francesa a esta sustancia.
- En los pacientes con exposición inicial al tramadol para tratar el dolor, los síntomas psicológicos de abstinencia, el ansia y el uso no médico para experimentar los efectos psicoactivos deseables de los opioides y/o los estimulantes desempeñan un papel importante en seguir usando tramadol cuando desaparece el dolor. Estos factores impulsan el desarrollo de un trastorno primario grave por consumo de sustancias.
- Los prescriptores suelen considerar que el tramadol tiene un potencial bajo de generar un trastorno por consumo de sustancias.
- Sin embargo, su uso para obtener efectos psicoactivos deseables cuando el dolor desaparece podría ser un factor de riesgo para iniciar un trastorno por consumo de sustancias.

Segundo estudio de consumo de benzodiazepinas en una población uruguaya (2014-2018)

Leandro Barboza, Pía Artagaveytia, Noelia Speranza et al.

Revista Médica del Uruguay, 2022; 38(2) DOI: <https://doi.org/10.29193/RMU.38.2.2>

Resumen

Introducción: las benzodiazepinas (BZD) constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos. La forma de uso y el riesgo de aumento de efectos adversos evitables a partir del amplio uso, pueden representar en sí mismos problemas de salud pública.

Objetivos: conocer el consumo de BZD en una población uruguaya en el período 2014-2018.

Métodos: se realizó un estudio de utilización de medicamentos para evaluar el consumo de BZD por vía oral, a través del dato de dispensación de farmacias de instituciones de salud, mediante la variable DHD (dosis diaria definida/1.000 habitantes/día).

Resultados: participaron siete instituciones, representando el

65% de la población uruguaya. Las DHD globales fueron 116,05, 114,36, 117,32, 131,17 y 124,4 DHD para los años 2014, 2015, 2016, 2017 y 2018 respectivamente, con un aumento de 7% en el período.

Conclusiones: el consumo de BZD a nivel nacional entre 2014 y 2018 persiste elevado y superior al estudio previo realizado entre 2010 y 2012. Comparado con otros países, los valores para Uruguay se encuentran entre los más altos. Es necesario que todos los actores relevantes de la cadena del medicamento desarrollen estrategias para controlar la situación.

Se puede acceder al resto del artículo con el enlace del encabezado

Advierten del impacto medioambiental del consumo de medicamentos, que alcanza el máximo histórico

Diario Médico, 16 de octubre de 2022

<https://www.diariomedico.com/farmacia/comunitaria/advierten-del-impacto-medioambiental-del-consumo-de-medicamentos-que-alcanza-el-maximo-historico.html>

Un artículo en 'Science' firmado por los farmacéuticos Gorka Orive y Unax Lertxundi reclama medidas para limitar la contaminación farmacéutica.

Un grupo de investigadores internacionales, entre los que se encuentran el doctor en Farmacia e investigador del grupo [NanoBioCel](#) de la UPV/EHU Gorka Orive, y Unax Lertxundi, jefe de Farmacia de la Red de Salud Mental de Álava e investigador del [Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba](#), alerta sobre el aumento de la contaminación farmacéutica [en un artículo publicado por la revista científica Science](#).

"A pesar de las crecientes pruebas de sus efectos potencialmente generalizados, la contaminación farmacéutica no ha recibido la atención que merece", afirman los investigadores. "Hay indicios de que esto podría estar cambiando, pero todavía queda mucho camino por recorrer".

Más consumo que nunca

Según el artículo, los seres humanos consumen más productos farmacéuticos que nunca. En 2020, el volumen de medicamentos utilizados en todo el mundo alcanzó los 4,5 billones de dosis, y el consumo sigue aumentando.

Además, los fármacos también se administran a una amplia gama de ganado y animales domésticos. Aunque el uso de fármacos aporta enormes beneficios a la salud humana y animal, también ha provocado un aumento de la contaminación farmacéutica de los ecosistemas en todo el mundo.

Según la Unesco, el 80% de las aguas residuales fluyen hacia los ecosistemas sin ningún tipo de tratamiento, y prácticamente el 20% que se trata sigue conteniendo productos farmacéuticos y patógenos excretados.

Como resultado, los productos farmacéuticos se encuentran en muchos entornos diferentes, en todos los continentes, donde provocan impactos ecológicos de gran alcance por la misma razón por la que son eficaces como medicamentos: son moléculas diseñadas para provocar cambios biológicos, incluso en concentraciones extremadamente bajas.

Las investigaciones han demostrado que los animales acuáticos salvajes pueden acumular productos farmacéuticos y que los contaminantes farmacéuticos alteran el comportamiento, la aptitud de los organismos y la dinámica de las poblaciones, las comunidades y los ecosistemas.

Respuesta de la investigación

Los investigadores, además de analizar el contexto de la contaminación por medicamentos a escala mundial, analizan también el contexto de las investigaciones llevadas a cabo en diversos ámbitos (toxicidad, eliminación, impactos ecológicos, casuística farmacológica...). Señalan, además, los ámbitos de investigación que se deberán abordar con el objetivo de dar solución a este problema.

En su opinión, para luchar eficazmente contra la contaminación de los medicamentos y alcanzar el objetivo de Una sola salud (One health) para abordar de forma holística los problemas sanitarios y medioambientales, debe aplicarse una combinación de medidas dirigidas a la fuente y al final del proceso.

La industria farmacéutica y sus clientes deben evaluar y ajustar muchos aspectos del ciclo de vida de los medicamentos. "Es necesario diseñar y formular fármacos más ecológicos, con menor impacto ambiental. Por ejemplo, que sean menos reactivos biológicamente o que se eliminen más fácilmente del medio ambiente, y las instalaciones de fabricación de fármacos necesitan una mejor gestión de las aguas residuales. Es necesario un uso juicioso y responsable de los fármacos, tanto en medicina humana como en veterinaria, y se debe dar prioridad a las intervenciones no farmacológicas cuando sea posible", indican.

Afirman, asimismo, que es fundamental educar a los profesionales de la salud sobre el impacto de la contaminación por medicamentos.

No obstante, señalan que "es importante recordar la función principal de la farmacoterapia, que es la de garantizar a los pacientes el acceso a medicamentos que mejoran su vida. La concienciación sobre el impacto medioambiental de los medicamentos podría tener efectos sociales imprevistos, como la reticencia a tomar medicamentos, el sentimiento de culpa al hacerlo y el aumento de la desconfianza y el resentimiento no sólo hacia la industria farmacéutica, sino hacia la farmacoterapia en general".

También advierten del peligro de que se reduzca el acceso a medicamentos eficaces "debido a cambios en las políticas o en los precios que reflejen el impacto ambiental. Sin embargo, aunque los conflictos de intereses pueden ser inevitables, es posible limitar las consecuencias negativas de los productos farmacéuticos y al mismo tiempo permitir que la sociedad se beneficie. Es hora de hacer realidad la farmacoterapia verde", señalan.